

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935. — N° 126

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA

NÉPHRITE DES PNEUMOCOCCIQUES

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

*Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique
et de la Fondation Bergonié : Professeur SABRAZÈS*

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 Mars 1935

PAR

Jean-Paul ELLIE

Ancien Externe des Hôpitaux,
Préparateur au Laboratoire d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique
de la Faculté de Médecine

Né à BORDEAUX (Gironde), le 24 Septembre 1909.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	Président.
		DUPÉRIÉ, professeur	Juges.
		DE GRAILLY, agrégé	
		FONTAN, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

6. Place Saint-Christoly

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935. — N° 126

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA

NÉPHRITE DES PNEUMOCOCCIQUES

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

*Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique
et de la Fondation Bergonié : Professeur SABRAZÈS*

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 Mars 1935

PAR

Jean-Paul ELLIE

Ancien Externe des Hôpitaux,
Préparateur au Laboratoire d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique
de la Faculté de Médecine

Né à BORDEAUX (Gironde), le 24 Septembre 1909.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	Président.
		DUPÉRIÉ, professeur	Juges.
		DE GRAILLY, agrégé	
		FONTAN, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6. Place Saint-Christoly

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSEY, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS,
BEILLE, GASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	DUPÉRIE.	Médecine expérimentale.....	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale.....	BÉGUIN.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	GUYOT.	Clinique chirur. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZES.	Physique médicale et pharmaceutique.....	C. SIGALAS.
Anatomie.....	VILLEMEN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUILH.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.....	BÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	GHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHEYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM. LAGOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).

R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Oto-rhino-laryngologie.....	DESPOUS.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DE GRAILLY.	Physique médicale.....	WANGERMEZ.
id.....	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.....	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Physiologie.....	FABRE.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Pharmacie chimique.....	VITTE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.		

Ophtalmologie..... MM. CABANNES (en congé).
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA FEMME

Faible témoignage de ma très grande
affection.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A TOUS CEUX QUI ONT QUELQUES TITRES
A MA RECONNAISSANCE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MURATET

In memoriam.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GRAILLY

*Médecin des Hôpitaux,
Chef des Travaux d'anatomie pathologique.*

Hommage de ma respectueuse et cordiale sympathie.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZES

*Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique
à la Faculté de médecine de Bordeaux,
Membre associé de l'Académie de médecine,
Médecin-Chef du Service des contagieux à l'Hôpital d'isolement,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon respectueux attachement et de ma gratitude.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
NÉPHRITE DES PNEUMOCOCCIQUES
RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

INTRODUCTION

L'étude des néphrites survenant au cours des maladies infectieuses présente un intérêt certain, car elle renseigne sur le pronostic immédiat et, dans une certaine mesure, sur l'avenir du malade. Nous ne rappellerons pas ici les assertions de divers auteurs sur l'élimination des microbes à travers les reins. Ce qu'on peut penser du mode de production des néphrites aiguës sera condensé ici en quelques mots que justifient les études expérimentales poursuivies jusqu'à présent et le raisonnement biologique.

Une affection de caractère septicémique peut faire passer dans les vaisseaux du rein des germes et des substances toxiques. Ces germes, en modifiant de fines ramifications vasculaires, artérioles, capillaires, veinules, seront à même d'exercer par ce mécanisme des altérations plus ou moins

apparentes des vaisseaux vecteurs et des modifications nutritives de l'appareil sécréteur et excréteur du rein. Ces germes ont-ils la possibilité de passer du rein dans le bassin et d'être éliminés par l'urine ? Ce n'est pas impossible quand des brèches se produisent dans l'appareil vasculaire et le tube urinifère qui sont de structure si délicate, brèches dont la réalité se trouve démontrée par la fréquence des hématuries d'origine rénale. Les germes s'élimineraient-ils par les tubes contournés comme le carmin d'indigo dans l'expérience de Heindenbain, ou comme dans l'hémoglobinurie paroxystique, l'hématoïdine amorphe ? Ce n'est pas absolument invraisemblable pour certains virus, comme les virus filtrants, mais cela mériterait d'être démontré.

En tout cas, des germes apportés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques (nous ne parlons pas ici des infections ascendantes du rein) peuvent se répandre dans le stroma et être facteurs de néphrite. Une véritable injection de germes dans l'appareil vasculaire du rein peut agir non seulement par l'intermédiaire des modifications que subissent les vaisseaux de ce chef, mais aussi par une diffusion massive de substances toxiques véhiculées par les capillaires jusqu'aux confins des cellules nobles. Ces poisons microbiens, surtout quand ils sont doués d'une extraordinaire toxicité, sont aussi de nature à léser les tissus du rein, l'élément n'étant pas dans la place, comme dans la diphtérie. La première injure subie par le parenchyme rénal serait donc vasculaire (point de pénétration des microbes et de leurs toxines ou de toxines seules dans certains cas); mais les vaisseaux sont bien moins vulnérables que l'élément noble (dans le cas où seules les toxines interviennent). Le rein ayant un rôle d'élimination et d'épuration, la diffusion des toxines pourrait se faire jusqu'aux épithéliums sécréteurs et les léser en les infiltrant.

Si on voulait apporter à l'appui de ces conceptions pathogéniques des faits expérimentaux ayant abouti à des conclusions sans répliques, on ne trouverait qu'un petit nombre de

ces faits; ceux relatifs aux néphrites diphtériques, purement toxiques, sont parmi les mieux établis (Roux et Yersin). En matière de pneumococcie, l'expérimentation permet de voir que des néphrites se produisent, le pneumocoque restant bloqué dans l'appareil vasculaire du rein; complexes sont les éléments pathogéniques et l'on peut envisager successivement les points suivants :

1° L'action vasculaire dépendant de la présence du pneumocoque et de ses toxines (énorme stase, véritables manchons pérیتubulaires, troubles de nutrition des éléments nobles en fonction des tares vasculaires);

2° L'abondance plus ou moins grande des germes et des substances présumées toxiques dans ces vaisseaux;

3° Le rôle des toxines seules si tant est que les pneumocoques, dont nous étudierons l'action, élaborent des toxines capables à elles seules de produire des lésions;

4° L'étude de l'action directe des pneumocoques et de ses toxines sur les épithéliums du rein, au lieu d'être faite après injection vasculaire, devrait être complétée par des injections et des intoxications ascendantes à partir du bassinet, ou par des injections directes dans le rein de lapin, par exemple, dont MM. Sabrazès, Bonnes et Bounhiol ont montré la facile accessibilité.

Nous avons tenu, M. Sabrazès et nous, à montrer la voie que nous avons suivie dans cette étude et à laisser entrevoir celles qu'il faudrait suivre pour la compléter. Les recherches exigent un temps très long et nous n'avons nullement la prétention d'avoir épuisé le sujet.

En définitive, nous avons visé ici l'étude des lésions du rein d'animaux, comme le lapin, la souris blanche et le cobaye, sensibles aux pneumocoques, et la confrontation avec ces lésions des modifications rénales que l'on peut observer en clinique chez des sujets atteints de pneumococcie aiguë généralisée ou localisée.

HISTORIQUE

Lorsqu'on se trouve en présence d'un malade atteint de pneumonie, il est classique d'avoir toujours présent à l'esprit l'aphorisme suivant, qui fait loi, et sur lequel tous les cliniciens attirent particulièrement l'attention : « La maladie est au poumon, le danger est au cœur. » Cependant, si l'appareil circulatoire doit être surveillé de près, il semble que, sans vouloir nier une telle vérité, on doive aussi ne pas perdre de vue l'appareil excréteur de l'urine. En effet, à en juger par l'étendue et l'intensité des lésions que provoque le pneumocoque au niveau des reins, soit chez des malades atteints de pneumonie ou de toute autre affection due au pneumocoque, soit chez des animaux infectés expérimentalement, il est indispensable de tenir compte de ce facteur sur lequel on attire peut-être insuffisamment l'attention.

Il ne faut guère remonter au-delà d'une cinquantaine d'années pour entendre parler des complications rénales de la pneumonie et l'étude systématique des lésions des reins est beaucoup plus récente.

C'est en 1880 que Kannenberg, dans un mémoire, fait le premier mention de la néphrite consécutive à la pneumonie et constate le premier des micro-organismes contenus dans les cylindres granuleux de l'urine, dans un cas de pneumonie.

Vers la même époque, Klebs admet que le processus pneumonique puisse être suivi d'une lésion rénale que l'on attribue d'ordinaire au refroidissement, et discute à ce propos de l'hypothèse de la néphrite aiguë *a frigore*.

Koch, en 1880 aussi, mentionne, avec Wenwerk, la pré-

sence de cocci encapsulés dans le rein d'un malade mort de pneumonie.

En 1883, Capitan cite un cas de néphrite pneumonique.

En 1885, Bozzolo trouve dans les reins, les plèvres et le péritoine d'un malade mort de pneumonie, des diplocoques encapsulés. Firket et Bizzozero font allusion à l'infection pneumonique qui, d'après eux, envahit le rein par les vaisseaux et décrivent des pneumocoques dans les anses glomérulaires.

L'année suivante, en 1886, Netter, à la Société anatomique, signale la présence de pneumocoques dans les reins d'une souris à laquelle il avait inoculé un fragment de végétation d'endocardite dilué dans de l'urine.

Cornil et Balbès, dans leur traité, signalent la présence du pneumocoque.

Puis c'est Barth qui, en 1888, dans son article du *Dictionnaire de Dechambre*, s'exprime ainsi : « Dans les reins, le coccus pneumonique se développe moins fréquemment que dans les autres organes, cependant on l'y rencontre quelquefois. »

Tous les auteurs que nous venons de citer ont, comme on le voit, surtout envisagé la question du point de vue bactériologique; mais de nombreux travaux ont, d'autre part, mis en relief l'importance de la clinique, et il faut citer notamment Rayer, le seul qui ait tout d'abord pensé aux rapports de la néphrite et de la pneumonie : « Bien qu'il n'existe pas de rapports évidents, écrivait-il, entre les maladies des organes de la respiration et les inflammations rénales, toutefois il n'est pas étonnant que l'on ait quelquefois observé la coïncidence d'une inflammation rénale avec une inflammation pulmonaire à la suite d'une impression brusque de froid et d'humidité, puisque cette influence est la cause la plus ordinaire de l'inflammation aiguë des plèvres et des poumons et qu'elle est une cause de la néphrite. »

Après Rayer, Wunderlich écrit que l'albuminurie que l'on observe fréquemment au cours de la pneumonie pourrait bien être en rapport avec des lésions rénales.

Gerhardtts parle de la complication rénale au cours des pneumonies épidémiques chez les enfants.

Lehmann, Bartils, citent des cas de néphrite à la suite de pneumonie.

Mommsen, Kees et Wilberg, frappés de la coïncidence de la néphrite et de la pneumonie, se livrent à des commentaires, mais sans attacher une grande importance à cette question.

En 1884, de Reuzi publia 4 observations, dans lesquelles une néphrite apparut au cours d'une pneumonie.

Germain Set signale la lésion rénale pendant la pneumonie, comme prenant l'importance d'une véritable complication.

En 1888, Rendu publie dans la *Semaine médicale* 3 observations de néphrite au cours de la pneumonie.

En 1890, c'est Caussade, grâce au travail duquel la néphrite de la pneumonie prend sa place définitive dans le cadre nosologique. Sa thèse est restée classique et tous les travaux concernant par la suite la néphrite pneumonique ne manquent pas de la mentionner et d'y renvoyer.

Puis Zelle en Allemagne, Treupel en Suisse, Ignatscheff en Russie, affirment l'existence de la néphrite pneumonique.

Jusque-là, il n'avait guère été question du point de vue expérimental, et c'est Enriquez qui, en 1892, dans sa thèse consacrée à l'étude bactériologique des néphrites infectieuses, précise la topographie des pneumocoques dans le rein de chat infecté par injection intraveineuse de microbes.

Puis en 1898, Dussaud, dans sa thèse de Toulouse, étudie avec soin l'anatomie pathologique de la néphrite pneumonique.

En 1901, paraît la thèse de Coursault (Paris) sur *Les localisations pulmonaires et rénales de l'infection pneumococcique chez les enfants*.

Richardière, en 1902, dans une clinique des maladies infantiles parues dans le *Journal de médecine interne*, rapporte le cas de deux enfants morts au cours d'une pneumonie accompagnée de néphrite avec anasarque.

En 1909, dans le *Lyon médical*, Mouisset et Chalier citent une observation de néphrite au cours d'une pneumonie avec présence dans le rein d'un abcès à pneumocoques.

Deux ans plus tard, en 1911, Vera Schmarine (thèse Paris), étudiant la néphrite pneumococcique chez l'enfant, s'exprime ainsi : « Parmi les complications qui peuvent venir aggraver l'évolution des affections pulmonaires pneumococciques, la néphrite pneumonique présente un intérêt tout particulier. Il est fréquent, presque constant, de voir au cours d'une pneumonie apparaître de l'albumine dans les urines. En général, cette albuminurie passagère ne dure que quelques jours; elle trahit le retentissement de l'infection pneumococcique sur le rein. Elle cesse rapidement et n'aggrave guère le pronostic, ce n'est qu'un épisode au cours de la pneumonie. Il est des cas, beaucoup plus intéressants, où cette albumine cesse d'être un épisode passager et devient le signal d'une grave complication : la néphrite pneumococcique. »

Mais il ne faudrait pas déduire de tout ce qui précède que la néphrite à pneumocoques succède uniquement à la pneumonie. Si, pendant longtemps, la pneumonie a résumé à elle seule toute l'infection pneumococcique, on s'est rendu compte peu à peu que le pneumocoque pouvait être l'agent de nombreuses autres manifestations. La néphrite à pneumocoques peut succéder à d'autres affections que la pneumonie, et nous signalerons particulièrement à ce sujet la thèse de Sors (Lyon, 1924).

Mais avant lui cependant, en 1908, Ferrand et d'Haluin, à la Société de pédiatrie, avaient rapporté le cas d'un enfant ayant présenté une infection pneumonique à marche suraiguë, à localisations multiples. Celle qui apparut la première et dont les symptômes furent dominants pendant toute la durée de la maladie fut une manifestation rénale. L'atteinte de la plèvre et du poumon apparurent en deuxième lieu.

Et deux ans plus tôt, en 1906, Jeandin (thèse Lyon) écrivait dans son travail : « L'autopsie de nos malades a révélé deux sortes de lésions : les unes constantes, celles du pou-

mon lui-même; les autres contingentes, propagées dans les tissus adjacents au poumon ou bien disséminées à distance dans divers organes : le foie, la rate et aussi les reins. »

En somme, d'après les travaux précédents, on peut classer les néphrites à pneumocoques, en dehors de la néphrite de la pneumonie proprement dite, de la manière suivante :

1° Néphrites à pneumocoques après ou au cours d'autres affections pulmonaires que la pneumonie; les néphrites ont été signalées au cours des affections de la plèvre et du poumon relevant de ce microbe : bronchites, congestions pulmonaires, pleurésies, etc. Une place à part doit leur être faite au cours de la broncho-pneumonie et de la grippe.

2° Néphrites à pneumocoques succédant aux affections de la gorge, du nez et des oreilles : il suffit de songer à la fréquence du pneumocoque dans la bouche de sujets absolument sains pour se rendre compte que nombre de néphrites après angine relèvent de cet agent. Il n'est pas inutile à ce propos de citer quelques chiffres :

Netter, dans ses recherches faites sur les microbes de la bouche de 125 sujets sains, trouve :

Pneumocoques, 15,5 à 20 p. 100 des cas;

Streptocoques, 5,5;

Bacilles encapsulés, 4,5.

Basser et Gasparini font, dans le mucus nasal, les constatations suivantes :

Pneumocoques, 13,3 p. 100 des cas;

Streptocoques, 8,6;

Bacilles encapsulés, 2,5.

Badual rapporte 4 cas d'amygdalite suivie de néphrite. Il isole dans ces 4 observations le pneumocoque dans les urines et le trouve même dans le sang.

De même que les angines, et participant de la présence fréquente du pneumocoque dans le cavum, les néphrites après otites ne sont pas rares. Netter, en 1886, reconnut la grande fréquence avec laquelle l'otite est due au diplocoque de Talamon-Fraenkel.

En 1887, Zanfai, examinant le liquide retiré après paracentèse du tympan, le retrouve dans nombre de cas, à l'exclusion de tout autre microbe.

3° Néphrites à pneumocoques survenant dans le cours de septicémies dues à cet agent; ici, le rein est englobé dans le processus septicémique général. Le pneumocoque colonise au niveau du rein comme au niveau des autres organes.

On voit ainsi que le champ d'action du pneumocoque est vaste, et que les lésions rénales qui lui sont imputées ont d'autant plus de raisons d'être relativement fréquentes.

Nous ne saurions omettre à ce sujet l'opinion de Nobécourt qui, en 1927, dans une leçon faite à l'hôpital des Enfants malades sur les néphrites et les hépato-néphrites dans les pneumonies des enfants, a dit que « les néphrites pneumoniques sont fréquentes chez les jeunes enfants au cours des angines, des rhinopharyngites, des otites à pneumocoques, de la grippe, de la broncho-pneumonie, des septicémies avec purpura, de la pneumonie. »

Enfin, encore plus près de nous, rapportons un article de de Léobardy et Labesse sur la néphrite pneumococcique paru dans le *Journal de médecine de Paris* (février 1935). Ces auteurs insistent sur le caractère hématurique des lésions rénales au cours des affections pneumococciques, l'hématurie pouvant être soit macroscopique, avec urines roses ou franchement sanglantes, soit, bien souvent, microscopique et peu évidente, avec urines à aspect de bouillon trouble.

On saisit par la longue énumération, encore qu'elle soit incomplète, des travaux que nous venons de rapporter, combien peut avoir d'intérêt l'étude de la néphrite au cours de la pneumonie et des pneumococcies, combien il est important de tenir compte de cet élément au cours de l'évolution de ces diverses affections. Cette importance est évidemment inégale; c'est surtout dans les pneumonies et les broncho-pneumonies graves que l'on s'aperçoit du rôle que joue la néphrite dans l'appréciation du pronostic. Et cela nous permet de dire que le danger est peut-être plus souvent du côté du rein qu'au niveau du cœur.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions du rein dans les néphrites survenant au cours des pneumococcies, soit qu'il s'agisse de lésions dans lesquelles on peut trouver le pneumocoque, soit qu'il s'agisse de lésions dans lesquelles on ne peut réussir à le dépister ou bien dans lesquelles on le rencontre à l'état de rares unités, se présentent en clinique avec les caractères d'une néphrite aiguë, avec albuminurie et cylindrurie, et, d'autre part, un état histologique que nous avons essayé de définir, M. Sabrazès et nous.

Tout d'abord, nous exposerons dans une première partie les résultats de nos recherches expérimentales, puis, dans une deuxième partie, nous étudierons les reins de malades morts à la suite d'une affection à pneumocoques; nous y joindrons les observations correspondantes.

PREMIERE PARTIE

Au point de vue expérimental, nous avons étudié les reins de trois sortes d'animaux de laboratoire, les lapins, les cobayes, les souris blanches. Nos expériences ont été faites en utilisant :

- 1° Une culture très virulente de pneumocoques;
- 2° Une culture peu virulente de pneumocoques;
- 3° Le filtrat d'une culture virulente de pneumocoques.

Nous rapporterons successivement ce que nous avons obtenu après ces trois séries d'expériences.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Nous avons étudié ici les reins provenant de lapins et les reins provenant de souris blanches. Les pièces de rein, obligamment communiquées par le Docteur R. Laporte, assistant au laboratoire de recherches sur la tuberculose à l'Institut Pasteur de Paris, et provenant de la première catégorie d'animaux, les lapins, ont été obtenues de la manière suivante :

Dans un premier cas (lapin n° I), l'animal a été inoculé par voie sous-cutanée avec 1 cm³ de culture de pneumocoques en bouillon ascite (pneumocoques des races I et III). Mort en quarante-huit heures.

2° Dans un deuxième cas (lapin n° II), l'animal a été inoculé par la voie intraveineuse avec 0 cm³ 4 de culture de pneumocoques en bouillon ascite (le même que ci-dessus). Mort en quarante-huit heures.

Les pièces, prélevées aussitôt après la mort, ont été fixées dans du formol à 10 p. 100, sauf les fragments qui devaient être utilisés en vue de l'examen de l'appareil mitochondrial, et qui ont été placés dans une solution de bichromate à 3 p. 100.

Les pièces provenant de la deuxième catégorie d'animaux, les souris blanches, ont été obtenues de la façon suivante (les manipulations ont été effectuées à la Fondation Bergonié, rue de Saint-Genès, à Bordeaux) :

1° Un premier lot de souris a reçu, par voie sous-cutanée, à la base de la queue, une goutte du bouillon de culture de pneumocoques déjà utilisé pour les lapins et comprenant des races de pneumocoques I et III associées (nous avons reçu cette culture de l'Institut Pasteur de Paris grâce à l'obligeance d'un des chefs de service, M. Cotoni, et de M. R. Laporte, déjà nommé).

2° Un deuxième lot a reçu, également par la voie sous-cutanée, à la base de la queue, une goutte du même bouillon

de culture dilué au 1/10^e dans une solution physiologique de NaCl.

Un animal de chacun de ces deux lots a succombé au bout de cinq jours. Les pièces prélevées aussitôt après la mort ont été fixées dans le liquide de Van Gehuchten, particulièrement recommandé pour la fixation des reins et dont voici la composition :

Alcool absolu	30 cm ³
Chloroforme	60 cm ³
Acide acétique cristallisable	10 cm ³

(Y laisser la pièce de trois à quatre heures, puis la mettre dans de l'alcool absolu.)

Nous envisagerons successivement dans cette étude : la capsule, le glomérule, le tube urinifère, les vaisseaux, le stroma, enfin le microbe.

LAPIN N° I.

(Inoculé par voie sous-cutanée et ayant succombé au bout de quarante-huit heures.)

a) *Capsule*. — Elle ne paraît pas notablement modifiée.

b) *Glomérule*. — Les cellules de la capsule de Bowman sont turgides; le bouquet glomérulaire paraît parfois comme dissocié et les noyaux des cellules y sont plus nombreux qu'à l'ordinaire. On ne voit pas de sclérose. Dans la capsule se trouve souvent un exsudat coloré en jaune par le muci-carmin. Il peut arriver que la capsule soit encombrée par des blocs granuleux, quelquefois finement vacuolaires, provenant de la dégénérescence des cellules du revêtement. Ils rappellent l'aspect des cylindres granuleux. On trouve des bouquets glomérulaires détruits par une sorte d'escarrification avec nécrose des vaisseaux, hypercolorabilité des cytoplasmes et des noyaux.

c) *Tube urinifère*. — Ce qui domine, c'est la nécrose homogénéisante des épithéliums sécrétoires, avec nucléolyse. Les noyaux restants sont tous pycnotiques. L'épithélium de certains tubes est

transformé en un véritable cylindre granuleux. Il y a contraste entre les lésions des tubes contournés et l'intégrité relative des autres segments du tube urinifère (fig. 4). Les bâtonnets de Heidenhain sont méconnaissables; dans les zones nécrosées, l'appareil mitochondrial a disparu en bien des points; en d'autres, il est transformé en amas de granulations de grosseur très inégale. Les tubes ne sont plus par endroits que des boyaux contenant des résidus noirâtres.

d) *Vaisseaux*. — La stase est énorme, surtout au niveau de la médullaire où les vaisseaux gorgés refoulent les tubes. (fig. 2). Ils peuvent entourer les segments en leur faisant de véritables manchons. Beaucoup d'hématies paraissent hémolysées ou plus ou moins fragmentées. La stase vasculaire se retrouve dans la corticale, autour des tubes, dans les glomérules, mais moins marquée que dans la zone médullaire.

e) *Stroma*. — On note une absence totale de réaction du stroma. Il n'y a aucune défense leucocytaire. On dirait que les globules blancs sont victimes d'une véritable chimiotaxie négative. Il n'y a pas non plus de fibrose.

f) *Le microbe*. — Les vaisseaux contiennent énormément de pneumocoques, surtout ceux qui côtoient les tubes sécrétoires. Par ailleurs, leur distribution est assez irrégulière. Les pneumocoques apparaissent souvent un peu déformés, plus ou moins allongés, avec une capsule plus ou moins visible. Ils peuvent être en diplocoques ou bien isolés. En somme, leur polymorphisme est très notable. Les germes affectent parfois la disposition sur laquelle Enriquez a attiré l'attention : ils peuvent être placés de façon assez régulière dans l'axe du vaisseau, le long de ses parois.

LAPIN N° II.

(Inoculé par la voie intraveineuse et ayant succombé également au bout de quarante-huit heures.)

Les lésions sont du même ordre que celles que nous avons observées dans le cas précédent, mais les microbes nous ont paru

moins nombreux, les ectasies vasculaires moins marquées. Peut-être pourrait-on interpréter ce fait de la manière suivante : par injection intraveineuse, le microbe est répandu un peu partout par l'intermédiaire des vaisseaux; il est plus disséminé dans l'organisme; par voie sous-cutanée, les microbes injectés sous la peau peuvent former à ce niveau une culture et, à partir de cette culture, de nouveaux germes sans cesse formés iraient se répandre dans l'économie.

Voyons maintenant les souris blanches :

Souris n° I : Inoculée avec du bouillon pur.

Souris n° II : Inoculée avec du bouillon dilué.

Il serait fastidieux de donner la description des lésions que nous avons pu remarquer chez ces animaux, car ces lésions sont en tous points semblables à celles que nous avons notées chez le lapin : même état de nécrose au niveau des épithéliums sécrétoires, même aspect d'engorgement des vaisseaux de la médullaire, même abondance de microbes.

En résumé, au point de vue expérimental, ce qui frappe et paraît caractéristique lorsqu'on examine des reins d'animaux ayant succombé à une affection à pneumocoques, ce sont les faits suivants :

- a) le caractère congestif de ces reins (surtout dans les vaisseaux intertubulaires et dans les régions voisines du hile);
- b) la nécrose avec homogénéisation et effondrement de l'appareil mitochondrial;
- c) l'absence de réaction du stroma;
- d) l'absence de sclérose de l'appareil glomérulaire et capsulaire;
- e) l'infiltration massive par les pneumocoques;
- f) la déformation des pneumocoques; leur polymorphisme extraordinaire.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Nous avons, cette fois, toujours au laboratoire de la Fondation Bergonié, injecté une culture vieillie de pneumocoques en bouillon ascite au lapin, au cobaye, à la souris blanche.

Cette culture, datant d'une quinzaine de jours et abandonnée (dans un tube scellé) à la température du laboratoire, a été injectée par voie intraveineuse au lapin (1 cm³), par voie sous-cutanée au cobaye et à la souris blanche (0 cm³ 5). Dans ce cas, l'inoculation ne tue pas les animaux, du moins les cobayes et les lapins, par néphrite aiguë, et ne produit pas non plus chez la souris les effets rapidement mortels d'une culture virulente. C'est une néphrite chronique qui se développe dans ces conditions. De l'albuminurie (0 g. 40 pour un lapin, 0 g. 20 pour un cobaye) et une azotémie légère (0 g. 53 pour un lapin, 0 g. 60 pour un cobaye) ont été constatées, notamment chez un lapin et un cobaye ainsi traités. Ces animaux ont été sacrifiés, le cobaye au bout d'un mois et demi, le lapin au bout de deux mois et demi, et leurs reins ont montré les lésions suivantes :

a) *Capsule* : Inégale et assez épaissie.

b) *Glomérule* : On trouve çà et là des noyaux pycnotiques et, dans la capsule, parfois quelques grumeaux provenant de la désintégration des cellules du revêtement. Il y a une certaine tendance à la sclérose.

c) *Tube urinifère* : Les parois tubulaires manifestent aussi de la tendance à la sclérose. Il y a aussi dislocation des travées cellulaires dans les tubes, notamment dans les tubes contournés où l'on trouve des tronçons de cellules dans la lumière (ce processus peut aboutir à la formation de cylindres épithéliaux). Les cellules restantes sont amputées d'une partie de leur cytoplasme (fig. 3). On note l'absence de dégénérescence graisseuse, après fixation au formol, coupes à congélation et coloration par le soudan III ou le rouge écarlate.

D'autre part, les tubes excréteurs sont en bon état; ils contiennent parfois des cylindres colloïdes (fig. 4).

d) *Vaisseaux* : La stase est marquée, mais beaucoup moins cependant que dans les néphrites aiguës. On voit apparaître autour des vaisseaux quelques fibroblastes, et les adventices des artérioles sont épaissies.

e) Le stroma : Ça et là apparaissent quelques fibroblastes et quelques lymphocytes.

f) Le microbe : On n'en trouve pas sur les coupes de reins.

TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Enfin, nous avons envisagé un troisième mode d'infection : Que se passe-t-il lorsqu'on injecte par voie veineuse à un lapin adulte un filtratum de culture en bouillon ascite de pneumocoques très virulents ? (Par exemple, 2 injections à vingt-quatre heures d'intervalle de 25 cm³ chacune.) Dans ce cas, l'animal survit et ne paraît pas présenter de phénomènes pathologiques. Pour cette raison, d'ailleurs, les animaux traités de cette façon n'ont pas tout d'abord été suivis (1).

C'est grâce à l'amabilité du docteur Laporte que nous avons pu avoir et étudier des reins après injection de ce genre. Nous le remercions ici bien vivement de sa très obligeante collaboration.

Si on sacrifie un animal traité de cette façon quatorze jours après la deuxième injection, il existe des lésions rénales manifestes dans ces reins de lapin ayant reçu par voie veineuse un filtratum de culture virulente de pneumocoques.

(1) Voici les premiers essais faits par M. Laporte; nous reproduisons ce qu'il nous a écrit à ce sujet : « J'ai tardé à vous répondre, car j'attendais de connaître les résultats des recherches que j'ai entreprises pour avoir une toxine pneumococcique. Malheureusement, tous les essais que j'ai tentés ont été négatifs tant avec les microbes qu'avec le filtrat de cultures d'âges divers. Les cobayes et les lapins que j'ai inoculés par voie veineuse avec des doses variables (jusqu'à 10 cm³ pour le cobaye et 30 cm³ pour le lapin) n'ont manifesté aucune espèce de réaction et aucun n'est mort. »

Ce sont des modifications très particulières que l'on observe et que nous pouvons résumer ainsi :

Au niveau du glomérule, les cellules du revêtement de la capsule de Bowman sont atteintes de dégénérescence granulo-vacuolaire. Cette dégénérescence granulo-vacuolaire se retrouve aussi dans les cellules des épithéliums des tubes contournés et des anses ascendantes de Henle. Ce n'est cependant pas une nécrose massive comme dans l'infection au moyen des microbes eux-mêmes. Enfin, il y a un état congestif modéré des capillaires du bouquet glomérulaire et des vaisseaux péritubulaires.

DEUXIEME PARTIE

Nous allons maintenant étudier les lésions que l'on peut trouver chez l'homme.

A. — LÉSIONS MACROSCOPIQUES.

D'après Dussaud, l'aspect est celui du gros rein épithélial, mais les lésions ont ceci de particulier qu'elles sont « essentiellement hémorragiques ». Cette assertion ne répond pas à la réalité des faits d'après ce que nous avons vu, M. Sabrazès et nous. Dans aucun des 7 cas de néphrite aiguë survenue au cours d'une infection pneumococcique, il n'existait d'hémorragie rénale reconnaissable. « Le volume est extrêmement variable selon les lésions, ce qui explique que les auteurs ne soient pas d'accord à ce sujet. Ce qui est curieux, c'est la différence de poids des reins sur le même individu (110 et 220 grammes; 230 et 350 grammes dans diverses observations rapportées par Dussaud). Quelquefois cependant, l'écart de poids est minime entre les deux reins. »

« Le rein est gorgé de sang. La surface est le plus souvent lisse et régulière; elle est fréquemment le siège d'ecchymoses affectant soit le type d'un épanchement sanguin collecté sous la capsule, et plus ou moins abondant, pouvant même la soulever, soit la forme d'un pointillé hémorragique (pur-

pura rénal des Allemands), soit encore, mais plus rarement, l'aspect d'une teinte rose pâle ou même vineuse, assez uniformément répandue sur la surface de l'organe. » (Sors.) Dans nos 7 cas, nous n'avons pu retrouver les ecchymoses en question.

« La capsule se détache assez facilement. De consistance molle et pâteuse, le rein est quelquefois ferme et résistant à la coupe. La substance corticale apparaît très épaisse, doublée ou triplée de volume (3 à 6 millimètres au lieu de 2), de couleur gris rosé, parsemée de petits points blancs qui représentent la coupe de *tubuli contorti* dilatés et encombrés d'amas épithéliaux, lorsque les phénomènes hémorragiques ne sont pas très accentués. (Dussaud.) (A notre avis, des variations considérables peuvent tenir à l'état antérieur des reins.) Lorsque la néphrite est au contraire très hémorragique, la substance corticale est de couleur gris rouge, avec des stries sanglantes partant de la surface et représentant les vaisseaux interlobulaires. » Mais il ne faudrait pas confondre avec des hémorragies des dilatations vasculaires; nous avons vu, M. Sabrazès et nous, qu'il s'agit en réalité plutôt de dilatations. « Les pyramides, toujours fortement colorées, de teinte vineuse, présentent, d'après Dussaud, quelquefois des raptus hémorragiques intenses. On constate fréquemment la thrombose des vaisseaux qui forment la voûte artérielle. » Ce sont là peut-être des observations isolées, mais il ne faudrait pas ériger en règle ces faits anatomo-pathologiques.

On a signalé la blancheur nacrée de la papille encombrée de débris épithéliaux et la présence d'abcès miliaires soit au-dessous de la capsule, soit au niveau des colonnes de Bertin. Pour notre part, nous n'avons jamais vu semblable détermination.

B. — LÉSIONS MICROSCOPIQUES.

Les pièces décrites ci-après, appartenant au matériel du service de M. Sabrazès, et recueillies le plus tôt possible après la mort, ont été fixées avec le liquide de Bouin. Les colora-

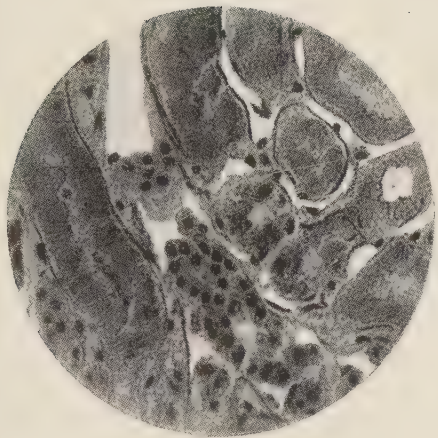


FIG. 1. — Nécrose épithéliale (tubes contournés); en bas, à gauche, segments excrétoires bien conservés. Lapin. G = 300 (1).

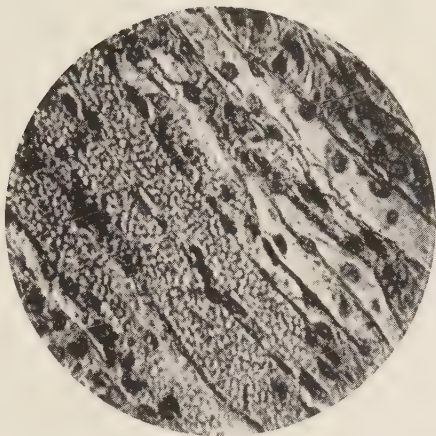


FIG. 2. — Enorme stase péritubulaire. Lapin. G = 450.

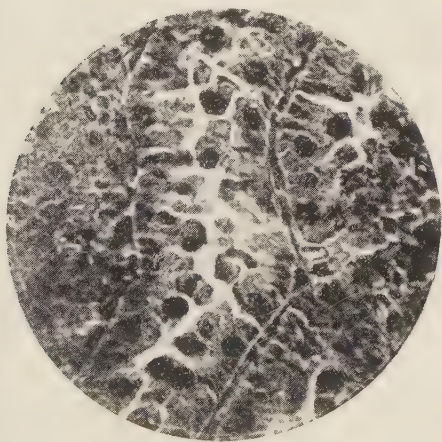


FIG. 3. — Tronçons cellulaires.

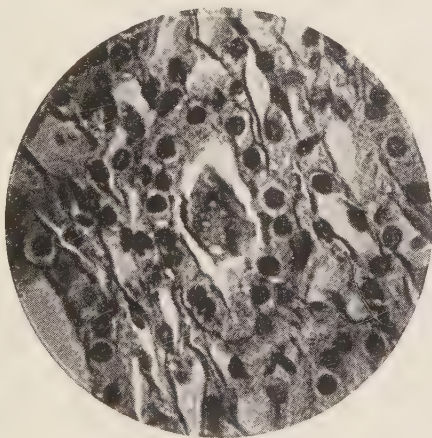


FIG. 4. — Cylindre colloïde dans un tube excréteur.

(1) Les microphotographies qui se trouvent dans ce travail ont été faites par nous-mêmes au laboratoire du Professeur Sabrazès.

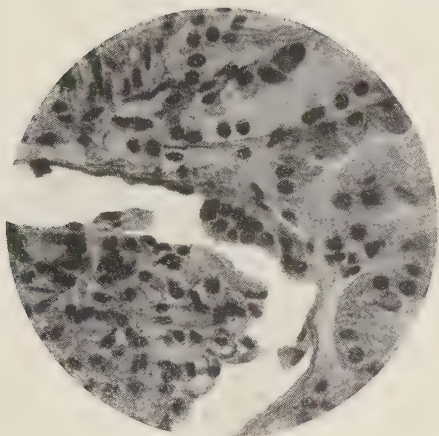


FIG. 5. — Bourgeon d'hyperplasie épithéliale de la capsule de Bowman. Cavité capsulaire et segment d'un glomérule. Homme. P. P..., 37 ans. G = 430.

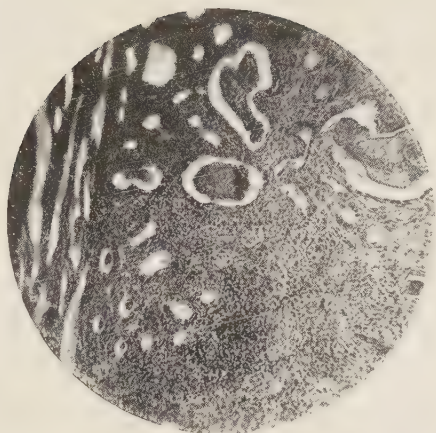


FIG. 6. — Cylindres divers, quelques-uns juxta-capsulaires. Homme. Y. B..., 40 ans. G = 80.

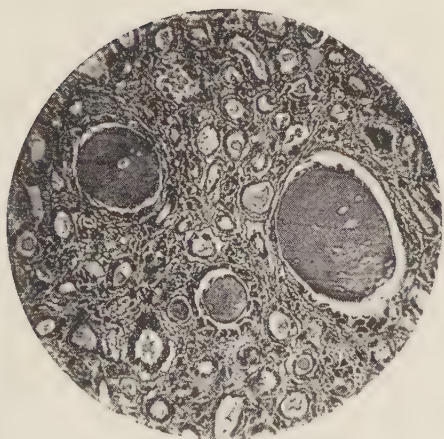


FIG. 7. — Cylindres. Homme. Y. B..., 40 ans. G : 80.

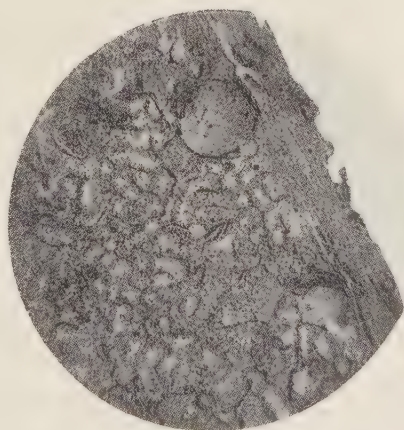


FIG. 8. — Ectasies vasculaires sanguines sous capsulaires. Homme. S. M..., 22 ans. G = 50.

tions suivantes ont été les plus employées : hématoxyline au fer picro-ponceau ou Van Gieson, mucicarmine, May Giemsa, Gram, soudan III sur coupes à congélation. Nous envisageons successivement, comme nous l'avons fait précédemment pour l'étude des lésions expérimentales : la capsule, le glomérule, le tube urinaire, les vaisseaux, le stroma, enfin le microbe.

1° *La capsule*. — Elle est le plus souvent épaissie, mais ne présente rien de très spécial.

2° *Glomérule*. — Les glomérules sont plus ou moins turgides. On trouve des phénomènes de glomérulite. Le bouquet glomérulaire montre à sa surface un plus grand nombre de noyaux qu'à l'état normal; les cellules de la capsule de Bowman sont souvent gonflées, les unes effritées, les autres desquamées. En général, les cellules sont espacées, comme si la distension les avait séparées les unes des autres; elles paraissent en quelque sorte dessoudées. Leurs noyaux sont plus souvent en pycnose qu'en nucléolyse.

On peut trouver des raptus hémorragiques dans la capsule, le moignon glomérulaire étant plongé dans un foyer récent (obs. VI). Les cellules du revêtement sont tombées dans la capsule. Mais Caussade dit qu'il n'a jamais observé d'épanchement sanguin entre la capsule et le bouquet glomérulaire, ce qui, pour lui, serait un signe distinctif de ce que l'on observe dans la néphrite infectieuse en général, d'une part, et dans la néphrite à pneumocoques, d'autre part. Dans nos 7 cas, pas d'hémorragie intracapsulaire non plus.

Par contre, la cavité de la capsule est fréquemment occupée par un exsudat séro-albumineux plus ou moins abondant. Dans 4 cas, nous avons vu des polystratifications en éperon de l'épithélium de revêtement de la capsule (obs. III). Cette disposition n'était pas due à l'incidence des coupes. Il s'agissait d'une sorte de capsulite proliférative (fig. 5).

3° *Tube urinaire*. — C'est au niveau des tubes contournés que les lésions sont les plus intéressantes et les plus typi-

ques. Ce qui domine, c'est la nécrose de coagulation des épithéliums des tubes. Ce n'est pas la dégénérescence graisseuse qui explique ces lésions, comme le montre l'examen négatif après coloration au soudan III. Le processus de nécrose va jusqu'à la disparition du noyau. Dans quelques tubes, on trouve quelques ombres nucléaires, ce qui reste de noyau n'a plus qu'une affinité tinctoriale très affaiblie, et çà et là on trouve quelques boules pycnotiques de volume variable.

L'épithélium qui a perdu toute morphologie normale est souvent diminué de hauteur. Les cellules, peu distinctes, n'existent plus que par leur partie basale adhérente à la paroi du tube et, çà et là, de nombreuses granulations sont essaimées dans les tronçons mortifiés des cellules. Ces fragments mortifiés peuvent être à l'origine de la formation des cylindres granuleux.

D'autres fois (obs. VI), les noyaux des cellules épithéliales n'ont pas trop souffert; ce sont surtout les cytoplasmes des tubes contournés et des anses de Henle qui se sont effondrés et ont libéré les noyaux qui pourraient en imposer, à un examen superficiel, pour des lymphocytes.

La distribution des lésions est souvent irrégulière. A côté de tubes à cellules complètement dégénérées, on peut rencontrer des tubes à peu près normaux. Le contraste est quelquefois frappant entre les segments intermédiaires, la branche descendante de l'anse de Henle, qui peuvent être relativement indemnes ou peu endommagés, et l'appareil excréteur qui est profondément nécrosé, ne montrant plus trace d'appareil mitochondrial. Les lésions ne sont donc pas homogènes.

On trouve généralement des cylindres en plus ou moins grande abondance. Mais, fait intéressant, il en est qui occupent les tubes contournés (fig. 6 et 7). La plupart des cylindres sous-corticaux ne prennent pas le muco-carmin et ne sont pas franchement rouges, ils se colorent en gris, en gris jaunâtre ou gris verdâtre; quelquefois, ils sont gris au

milieu, avec, au pourtour, une lisière rougeâtre, ou bien brun foncé, probablement par infiltration de sels calcaires. A noter que, quelquefois, l'intérieur des cellules est imprégné de mucine et que ces dégénérescences cytoplasmiques sont colorées en rouge par le muci-carmin en bien des points.

Toutes les particularités que nous venons de décrire se rapportent à la zone corticale, au niveau des tubes contournés; dans la zone médullaire, les lésions qui frappent les branches de l'anse de Henle et les tubes droits sont du même ordre et ont les mêmes caractères que celles qui frappent les tubes contournés, mais elles sont toujours moins accentuées. Parfois cependant, tout le rein apparaît comme frappé en masse de dégénérescence aiguë. En général, il y a dans l'anse de Henle et les tubes excréteurs un certain degré de pycnose des noyaux, et on trouve des cylindres divers, épithéliaux, mucineux et colorés en rouge par le muci-carmin; cylindres colloïdes plus compacts et plus réguliers (obs. I) colorés en brun jaune ou en brun fauve par le muci-carmin et devant contenir des sels calcaires, des cylindres hyalins, enfin des cylindres granuleux.

4° *Vaisseaux*. — Ce qui domine lorsqu'on examine une coupe de rein lésé au cours d'une affection à pneumocoques, c'est l'énorme stase observée partout sur la préparation avec, comme conséquence, l'accumulation fréquente de pigments hématiques comme le montre nettement la coloration au bleu de Prusse (obs. II). C'est une néphrite congestive. Les capillaires sont plus ou moins distendus et forment parfois de véritables anneaux, voire même des sortes de tubes, autour des glomérules. Nous avons observé, dans 4 cas, des ectasies globuleuses sous-corticales (obs. I, III, IV et VII), de volume variable, pouvant contenir exceptionnellement des thrombus en voie d'organisation ou accusant de la tendance à l'organisation et dont certaines méritent une description spéciale (obs. VI) : sur les coupes, immédiatement au-dessous de la capsule, on remarque à un faible grossissement des cavités qui pourraient faire croire à des ectasies lymphati-

ques (fig. 8). Ces dispositions globuleuses ont une régularité telle qu'on les dirait parfois tracées au compas. Dans les cavités, à parois minces, se trouve un contenu assez dense qui laisse quelques parties plus éclairées, comme s'il était rétracté. Quand les hématies sont hémolysées et les leucocytes pycnotiques, ces dispositions pourraient donner le change, et on pourrait croire qu'il s'agit peut-être d'ectasies de vaisseaux lymphatiques. Mais l'examen à un plus fort grossissement montre nettement qu'on est en présence de vaisseaux sanguins dont les hématies, plus ou moins hémolysées, sont tellement coalescentes ou agglutinées qu'elles forment des nappes. La présence de lymphocytes en grand nombre tient sans doute aux phénomènes de neutropénie avec lymphocytose terminale que l'on observe dans les cas particulièrement graves d'infection pneumococcique.

La paroi de ces vaisseaux ectasiés est plutôt une paroi de capillaire que d'artériole ou de veinule; on voit un revêtement endothélial et une fine pellicule de collagène séparant cette paroi des tubes voisins. Ce sont là des ectasies vasculaires comparables, *mutadis mutandis*, aux ectasies décrites par Sabrazès et Bonnin dans les bouquets glomérulaires au cours des néphrites typhoïdiques. Les mesures effectuées ont donné des diamètres de 48 μ , 154 μ , 224 μ . Une cavité de forme oblongue, à grand diamètre parallèle à la capsule, mesurait 286 μ sur 132 μ .

Les ectasies vasculaires se retrouvent également dans le parenchyme, dans les glomérules (mais beaucoup moins que dans les infections typhiques ou paratyphiques), enfin au niveau des vaisseaux intertubulaires.

3° *Stroma*. — Il est étonnant de ne voir, en dehors des dilatations vasculaires, presque aucune réaction cellulaire, fibrocytaire, endothéliale, diapédétique, du stroma. Il est rare de rencontrer quelques lymphocytes agminés autour d'un tube urinifère, ou bien isolés çà et là dans le stroma. Jamais nous n'avons trouvé de polynucléaires hors des parois vas-

culaires, et ceux qui sont dans les vaisseaux montrent de la plasmolyse et de la pycnose nucléaire. Il n'y a pas non plus d'éosinophiles, de mastzellen en nombre plus notable que normalement. D'autres fois, la réaction du tissu interstitiel est totalement absente, alors que les lésions des épithéliums des tubes sont déjà très poussées (Obs. III).

6° *Le microbe.* — Contrairement à ce que nous avons vu dans les néphrites expérimentales à pneumocoques, dans lesquelles les vaisseaux du rein contiennent énormément de germes, dans les néphrites observées en clinique chez des malades atteints de pneumococcie, il est peu fréquent de découvrir les germes, et on peut très souvent les chercher attentivement sans réussir à les dépister. Sur les 7 malades dont nous avons examiné les reins avec M. Sabrazès, une fois seulement, le pneumocoque a été trouvé (obs. II). Il s'agissait d'une méningite à pneumocoques. Le germe était en grande abondance dans le liquide céphalo-rachidien. L'hémoculture ne fut pas pratiquée. Nous avons trouvé le germe, en grand nombre sur les coupes et sur les frottis de rein. C'était donc une septicémie à pneumocoques avec méningite et néphrite aiguë due à ce germe.

Dans 2 cas, bien que l'hémoculture ait donné du pneumocoque, le rein atteint de néphrite aiguë n'en montra pas. Dans l'un de ces cas, il s'agissait d'une pneumococcémie pure; dans l'autre, d'une pneumococcémie accompagnée de broncho-pneumonie (obs. IV, VII).

Dans 1 autre cas, le pneumocoque était dans le liquide céphalo-rachidien (obs. I). Il n'y avait pas d'autres localisations, à part une néphrite aiguë qui ne révélait pas de germes sur les frottis et sur les coupes.

Dans 3 autres cas, il s'agissait 1 fois de pneumonie, 2 fois de broncho-pneumonie, avec des crachats riches en pneumocoques et coexistence d'une néphrite aiguë. Dans 1 seul de ces cas, une broncho-pneumonie, des pneumocoques furent trouvés au moment de l'autopsie sur des frottis de

rein (obs. III). Ils étaient associés à de gros bâtonnets Gram positif, type *perfringens*.

Telles sont les lésions rénales que nous avons pu observer sur les reins de malades ayant succombé à une affection à pneumocoques. Les altérations du rein préexistaient-elles à l'infection pneumococcique ? C'est peu probable, puisqu'on ne note pas de signes d'infection rénale dans les commémoratifs. S'agit-il de l'intervention des microbes ou de leurs toxines ? On ne saurait répondre formellement. Ce qu'on peut dire, c'est que, au cours d'un état infectieux pneumococcique, des lésions graves du parenchyme rénal peuvent survenir et constituent alors « la néphrite des pneumoniques ».

OBSERVATIONS

Les observations inédites qui suivent proviennent toutes du service du Professeur Sabrazès à Pellegrin (Hôpital d'Isolément des maladies contagieuses).

OBSERVATION I.

Méningite à pneumocoques.

Henri L..., 22 ans.

Le malade entre à l'hôpital le 6 mai 1930 dans un état subcomateux. Il répond très mal à l'interrogatoire. On peut cependant recueillir les renseignements suivants fournis par le Docteur Thé, de Pellegrue. Il s'agit d'un jeune soldat qui a été pris de malaises dans le train, alors qu'il venait en permission chez lui, dans sa famille. Il se couche en arrivant le soir et on fait appeler un médecin aussitôt. Celui-ci, le Docteur Thé, constate les symptômes d'invasion d'une maladie aiguë, mais qui ne permettent pas encore de poser un diagnostic précis : Facies vultueux, hyperthermie à 40 degrés, sueurs profuses, frissons et aussi, caractère plus important, une céphalée très pénible et une légère obnubilation intellectuelle, avec un début de prostration.

Le lendemain matin, le malade est en état de subdélire et présente des signes méningés intenses avec vomissements, raideur de la nuque, signe de Kernig. Quelques heures plus tard, le malade est transporté à l'Hôpital d'Isolément des maladies contagieuses où il succombe le 8 mai, à 20 h. 30, sans être sorti du coma.

Examens de laboratoire. — Une ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien trouble, dans lequel on trouve de nombreux pneumocoques intra et extracellulaires.

Autopsie. — Le cadavre a été formolisé (abdomen, centres nerveux).

Reins : Le rein gauche pèse 170 grammes, et le rein droit 160 grammes. Macroscopiquement, ils ne présentent rien de particulier.

Poumons : Il y a de la congestion des bases pulmonaires, sans pneumonie et sans broncho-pneumonie.

Rate : Pas d'augmentation de volume.

Foie : Il pesait 2.200 grammes, mais ne paraissait pas altéré à l'œil nu.

Pancréas : Rien de notable.

Cœur : Rien de notable.

Encéphale : Il présentait des phénomènes congestifs et les traînées purulentes que l'on observe dans les méningites aiguës.

OBSERVATION II.

Méningite à pneumocoques. — Néphrite aiguë.

Rein droit atrophie.

Madeleine S..., 34 ans.

La malade est envoyée le 18 novembre 1928 dans le service du Professeur Sabrazès avec le diagnostic de dothiéntenterie. Elle arrive dans un demi-coma et ne peut répondre aux questions qu'on lui pose. On obtient des parents les renseignements suivants : la malade était déjà fatiguée depuis trois semaines et mangeait très peu. Il y a une huitaine de jours, elle s'est alitée parce qu'elle a eu des frissons, de la céphalée, de la diarrhée et des vomissements.

Antécédents. — Ne boit jamais d'eau. S'enrhume facilement tous les hivers.

Examen (le 18 novembre 1928). — La malade se présente dans le décubitus dorsal. Elle est dans un état de typhos accentué et

ne peut répondre à l'interrogatoire. Température à 39°2. Pouls à 104, régulier et dicrote. Respiration, 32 mouvements à la minute. Tension au Pachon : Max, 14; Mn, 6. Io, 3,5.

Appareil digestif : La langue est sèche, rôtie. On observe des fuliginosités sur les lèvres, sur les gencives. L'abdomen est météorisé. Il n'est pas douloureux à la palpation et on ne trouve pas de gargouillements. Le foie, légèrement augmenté de volume, dépasse un peu le rebord costal. La rate n'est pas percevable et ne peut être palpée.

Appareil pulmonaire : La percussion est normale des deux côtés. L'auscultation ne révèle rien en avant. En arrière, la respiration est soufflante, surtout à droite. Il n'y a pas de bruits surajoutés.

Appareil cardio-vasculaire : Pas de bruits anormaux.

Système nerveux : Il n'y a pas de signes méningés. On ne trouve ni raideur de la nuque, ni signe de Kernig.

Examen (le 19 novembre). — La malade est toujours dans le coma. On fait une saignée, puis une ponction lombaire qui ramène un liquide céphalo-rachidien clair. Cependant, il y a un peu de raideur de la nuque; pas de signe de Kernig. La tension artérielle, qui était avant la saignée et la ponction de 14,6, est tombée aussitôt à 11,5. Respiration, 32. Le pouls est monté à 156; il est inégal; le premier bruit du cœur est affaibli.

Appareil pulmonaire : Toute l'étendue de la base gauche est remplie de râles sous-crépitaux et de frottements pleuraux.

Appareil digestif : Il y a relâchement des sphincters et la malade évacue des selles liquides.

Traitement. — Goutte à goutte rectal avec du sérum ordinaire. Sérum glucosé à 200/1.000 intraveineux. Sérum antipneumococcique aux doses suivantes : 40 cm³ intrarachidiens; 20 cm³ intraveineux; 60 cm³ sous-cutanés; 60 cm³ intramusculaires.

La malade meurt à minuit sans être sortie du coma. Elle avait à ce moment de la raideur de la nuque mais pas de signe de Kernig.

Examens de laboratoire. — 1° Dans les urines : On trouve des hématies et des polynucléaires neutrophiles à noyaux pyknotiques,

ainsi que de très nombreux cocci (staphylocoques) et de gros bâtonnets de type *perfringens*; il y a peu de cylindres. L'analyse chimique montre la présence de 2 grammes d'albumine.

2° Liquide céphalo-rachidien : 170 éléments par millimètre cube. La réaction méningée est considérable. On trouve un diplocoque encapsulé, coloré par le bleu, prenant le Gram, assez abondant; la polynucléose est intense, il y a très peu de lymphocytes.

3° Sang : Le dosage d'urée a donné 1 g. 93 par litre, et la numération globulaire 5.500.000 hématies et 43.000 globules blancs.

Autopsie. — Reins : Les deux reins sont inégaux : le rein droit pèse 75 grammes; le rein gauche 133 grammes. Le rein droit, petit, est un peu lobulé; il montre de la surcharge graisseuse. A l'ouverture, on constate que la substance corticale est réduite au point de vue épaisseur et qu'elle est rouge uniformément. Il n'y a pas de pus dans le bassinet. Le rein gauche paraît de volume normal, ou un peu plus gros peut-être par compensation; la décapsulation est assez facile, mais laisse des débris adhérents et montre des suffusions sanguines. Par endroits, étoiles de Verheyen apparentes. La substance corticale, de ce côté, est augmentée d'épaisseur.

Poumons : On trouve quelques adhérences au niveau des sommets. Il n'y a pas de pneumonie. Par l'épreuve de l'eau, les divers fragments surnagent. Il y a seulement de la splénisation au niveau du lobe moyen droit.

Foie : Il n'est pas modifié.

Cœur : Il est mou, hypercoloré. On ne trouve pas de thrombus dans les cavités; pas de lésions visibles.

Rate : Elle est augmentée de volume, molle, friable. On ne voit ni abcès ni infarctus.

Encéphale : Les méninges molles sont extrêmement rouges, sans exsudat purulent dans les espaces sous-arachnoïdiens. La coupe du cerveau ne montre rien de particulier.

Sur les frottis de poumon, de rate, de surrénale, de moelle costale, de rein enfin, on voit de nombreux pneumocoques. Sur les frottis de rein, on trouve, en outre, de gros bâtonnets type *perfringens*.

OBSERVATION III.

Broncho-pneumonie.

(SABRAZÈS, BERGOUGNAN, ELIE.)

Un homme, Paul P..., âgé de 37 ans, nous est adressé à l'Hôpital d'Isolement, le 21 novembre 1934, par le Docteur Brossard, de Bègles. Le diagnostic probable de fièvre typhoïde avait été porté; à ce moment, on ne trouvait rien du côté des poumons. En dernier lieu, cet homme, qui avait été examiné à deux reprises par le Docteur Bousquet, médecin honoraire des hôpitaux, avait été considéré comme ayant une complication broncho-pulmonaire.

Le début de la maladie remontait aux premiers jours de novembre. Des maux de tête violents avaient obligé notre malade à se coucher et à garder le lit; ils n'étaient accompagnés ni de vomissements, ni d'épistaxis. Il existait de la constipation et non de la diarrhée. On donna des lavements suivis chaque fois de diarrhée fétide abondante. La température oscillait alors de 39 à 40 degrés. Les nuits étaient sans sommeil.

Le séro-diagnostic fut négatif.

Dans la nuit du 18 au 19 novembre, cet homme, très agité, ne reconnaissait pas sa femme; il avait un délire professionnel, avec des bouffées de persécution au cours desquelles il prétendait qu'on voulait le tuer. Pas de zoopsies. Cette agitation nocturne devenait parfois diurne.

Dans les antécédents, on relève : une varicelle, des blessures de guerre au bras et à la fesse et réparées actuellement, une adénite consécutive à un « choc au cours de jeux de plein air ». Sa première femme est morte de la poitrine. Remarié depuis neuf ans, pas de fausses couches de sa deuxième femme; enfants bien portants. A été vacciné pendant la guerre contre la fièvre typhoïde. Il mange souvent des huîtres et des coquillages. Il a une langue fendillée, sèche, avec une petite excroissance fibromateuse sur le côté.

L'examen, pratiqué le 21 novembre 1934, nous montre un homme semi-comateux, les yeux hagards, dans un état de mutisme

quasi absolu. Sa température était le matin à 39 degrés, l'après-midi à 39°4. Le pouls, à 112 le matin, à 120 l'après-midi. La respiration à 36. La langue est saburrale. On l'examine difficilement, car le malade ouvre mal la bouche et tire péniblement la langue. On ne voit pas de taches rosées; l'abdomen n'est pas météorisé, mais on perçoit des gargouillements dans la fosse iliaque droite. Pas de douleurs vésiculaires. Le foie paraît plutôt petit. La rate, qui n'est pas accessible au palper, est percutable sur trois travers de doigt.

La pression artérielle à l'oscillomètre est de : Mx, 12; Mn, 9. Les bruits du cœur sont faibles; il n'y a pas d'arythmie. La respiration est rapide (33), bruyante; à la partie moyenne et à la base du poumon gauche existe une submatité marquée, siège de râles sous-crépitants, sans souffle tubaire. La passivité du malade empêche de rechercher les vibrations et les caractères de la voix parlée et chuchotée.

Cet homme, qui conserve son mutisme, a une tendance à tourner la tête vers la droite. On recherche les signes de méningisme. On ne constate pas de signe de Kernig, pas de raideur de la nuque, pas de contracture. Les réflexes rotuliens sont plutôt vifs. Légère hyperexcitabilité musculaire. La bouche accuse un peu de déviation oblique ovalaire à droite. Pas de raie méningitique. Les pupilles réagissent à la lumière et à l'accommodation. A noter des soubresauts des tendons et un tremblement des extrémités des membres supérieurs.

On fait au malade une injection d'ouabaine au quart de milligramme dans la veine du pli du coude. On applique de la glace sur la tête et sur l'abdomen. On prélève du sang; une ponction lombaire est pratiquée.

On pense à un état infectieux grave. L'analyse des urines a révélé de l'albumine et des cylindres; l'insuffisance rénale est associée à la gravité de l'infection. Une escarre, existant dès le début, est allée s'accroissant, quelque précaution qu'on ait pu prendre.

La diurèse a oscillé entre 1.100-950-1.200 cm³ du 21 au 27 novembre. La température est descendue le 21 à 38°8 dans la matinée, à 37 degrés l'après-midi. Le 23, elle oscillait de 36°4

à 37°4; le 24, de 38°4 à 38°6; le 25, de 35°4 à 35°6; le 26, de 36°4 à 37°4; le 27, de 37° à 38°8. Le pouls, pendant cette période, se maintenait aux confins de 100 à 104; la respiration, de 21 à 37. Il y a une reprise de la température, qui doit coïncider avec l'évolution de l'escarre. A partir du 28, la température a oscillé au-dessus de 38 degrés. Elle était le 30 à 39°4. Puis elle a varié entre 37 et 39 degrés. Le 5 décembre, elle était le soir à 40°2. Le 6, à 37°4. Les jours suivants, un peu au-dessus de 38 degrés. Le pouls est monté à 110. La respiration s'est élevée à 36 et même 40.

Une détente s'était produite vers le 22 novembre. L'agitation était moindre. Cet homme était un peu plus lucide mais conservait toujours son mutisme. Le foyer pulmonaire a accusé un souffle vers cette époque. On a noté également un bruit de galop au niveau du cœur. Le 30 novembre, le taux de l'urée sanguine, qui s'était élevé à 2 g. 38 par litre, était tombé à 1 g. 18. Le taux du chlore sanguin était normal. La réserve alcaline a donné 55 volumes. A cette date, un muguet envahissant occupait la bouche et l'arrière-gorge.

Le malade est mort le 10 décembre, à 22 heures.

Les recherches de laboratoire avaient permis d'éliminer la fièvre typhoïde : Séro-diagnostic négatif le 21 novembre. A cette même date, l'urine, de couleur ambrée, d'aspect un peu louche, de réaction un peu acide, de densité 1.020 à 15 degrés, ne fournissait qu'un dépôt peu abondant; l'analyse révélait 0 g. 15 d'albumine par litre. Ni glucose, ni acétone; pas de pigments biliaires. La diazo-réaction était positive.

Le 22 novembre, le sédiment urinaire contenait de rares leucocytes, de très rares hématies, quelques cellules épithéliales, des cylindres granuleux et hyalins. Le 22 novembre, une hémoculture avait été négative. Ce même jour, le liquide céphalo-rachidien ne montrait pas de microbes; le taux des cellules était faible (0,3 par millimètre cube); pas d'hématies. On trouvait, au point de vue chimique : Albumine, 0 g. 18 par litre; glucose, 0,74; chlorures, 7,80.

Le 23 novembre, l'examen du sérum sanguin donne les résultats suivants : Protéines totales, 38,20; sérine, 36,10; globuline, 32,15.

Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 1,12$. Cholestérol, 1,60 par litre. D'autre part, il y avait : Hémoglobine, 95 p. 100; globules rouges, 4.605.000; globules blancs, 6.200.

Le dosage de l'urée sanguine, le 24 novembre, donne 1 g. 74 par litre; le 27 novembre, 2 g. 37; le 28, 1 g. 13. La réserve alcaline est de 55 volumes; le chlore plasmatique, de 5,7 p. 1.000 en ClNa; le chlore globulaire, de 3,39 p. 1.000 en ClNa. Le rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0,59$.

Une nouvelle analyse d'urine, le 26 novembre, donnait : Densité, 1.018 à 15 degrés; albumine, 0,09. Le 30 novembre : Densité, 1.020; albumine, 0,07. La diazo-réaction était négative à cette date. Le 1^{er} décembre, la séro-agglutination était positive au 1/50 pour T, négative au 1/50 pour A et B. (N'oublions pas que cet homme avait été vacciné pendant la guerre contre TAB.)

Le 3 décembre, le taux de l'urée sanguine est de 0,50 p. 1.000. A cette date, le dépôt urinaire montrait des cylindres granuleux, des polynucléaires; on ne trouvait pas de microbes.

Le 10 décembre, nouvelle hémoculture négative.

L'autopsie a été faite quinze heures après la mort.

Poumon : On trouve un poumon gauche couvert de fausses membranes fibrineuses, et la plèvre de ce côté montre un mince épanchement en lame; le poumon est hépatisé, carnifié, de couleur chair musculaire, très dense. L'épreuve de l'eau montre que la partie moyenne du lobe supérieur et le lobe inférieur plongent. Il existe un tubercule crétaqué au niveau du sommet gauche, mais on ne voit pas de lésions de tuberculose granulique.

Dans le poumon droit, les lobes sont distincts; il y a peu de réaction pleurale. Un ganglion anthracosique est prélevé; le sommet est adhérent. Les segments de poumon surnagent par l'épreuve de l'eau.

Estomac : Au niveau de l'estomac, au voisinage de la grande courbure, existe une zone un peu putrilagineuse. La paroi est mince, livide. On trouve un lombric, long et de gros calibre, dans la cavité stomacale. On en trouve aussi un dans le gros intestin,

Le lombric de l'estomac a paru s'échapper au moment de l'autopsie par une brèche de l'organe, qui n'a pas semblé artificielle.

Rein : le rein droit paraît pâle (il est vrai que le cadavre a été formolisé). Il pèse 170 grammes, se décortique facilement; il est ferme à la coupe. Le rein gauche a le même aspect. Il pèse 170 grammes, et la décortication est facile. Pas d'étoiles de Verheyen visibles.

Rate : Elle pèse 220 grammes. Pas d'infarctus.

Foie : Il pèse 650 grammes.

Cœur : Il contient un caillot blanc, organisé, à cheval sur l'artère pulmonaire. Les tricuspides sont normales. On trouve un caillot aussi dans l'oreillette droite. L'orifice mitral mesure 10 cm. 5 de diamètre. Pas de thrombose au niveau du cœur gauche.

Vésicule : Elle ne contient pas de calculs.

Intestin : Pas de lésions des plaques de Peyer. L'appendice est long et normal.

Résumé. — C'est une pleuro-pneumonie gauche du lobe inférieur et de la partie moyenne du lobe supérieur, avec un tubercule crétacé au sommet de ce poumon gauche. D'autre part, la plèvre est épaissie et présente des fausses membranes.

Dans le poumon droit, l'œdème domine; quelques ganglions anthracosiques.

Les reins, plutôt augmentés de volume, à substance corticale développée, à surcharge graisseuse péricapsulaire et hilaire, étaient des reins de néphrite aiguë ayant donné lieu à une azotémie d'un haut degré.

Dans l'estomac, présence d'un lombric; pas d'ulcère. Un autre lombric dans le gros intestin.

Au niveau du cœur droit, thrombose intéressant l'artère pulmonaire, l'oreillette et une partie du ventricule et ayant entraîné la mort chez cet homme, qui avait d'autre part une escarre étendue de la région sacrée.

Les frottis de poumons, pratiqués au moment de l'autopsie, ont montré des pneumocoques; les frottis de reins également, mais rares. Dans les autres organes, les pneumocoques étaient associés à des bâtonnets Gram positif de gros calibre,

OBSERVATION IV.

Broncho-pneumonie.

Jacques M..., 30 ans, chauffeur.

Le malade venait de prendre son quart, le 26 avril 1930, à bord de l'*André-Thomé*, lorsque, vers minuit, il tombe brusquement et perd connaissance. Il revient à lui une demi-heure plus tard, puis est pris de frissons, de sensation de chaleur, enfin de sueurs profuses. La température est à 39°2 et se maintient en plateau. La malade souffre du côté droit, au niveau de la ligne axillaire, et est sérieusement oppressé. Jusqu'à son entrée à l'hôpital, ni toux ni expectoration. D'autre part, constipation, céphalée, insomnie, vomissements à plusieurs reprises pendant la journée, complètent le tableau clinique.

Antécédents personnels. — Bien portant jusqu'à son service militaire. Depuis, touse et crache un peu tous les hivers. A été hospitalisé pour cette raison.

Examen (le 1^{er} mars 1932). — Ce malade, assez amaigri, se présente à nous avec un facies fatigué, les yeux enfoncés et cernés, un teint légèrement plombé. Ce qui frappe au premier abord, c'est la dyspnée, qui force le malade à répondre aux questions qu'on lui pose par phrases courtes et saccadées. Température, 39 degrés. Pouls à 110. Respiration, 30 mouvements à la minute. La tension artérielle est de : Mx, 15; Mn, 5; Io, 5.

Appareil pulmonaire : En avant, sonorité normale. A l'auscultation, quelques râles bronchiques. En arrière, le côté droit est complètement mat, sauf à la partie haute du lobe supérieur. La respiration est soufflante, et il y a de la bronchophonie. A gauche, quelques râles ronflants et quelques sibilances.

Le malade meurt le 4 mai, à 4 heures du matin, par asphyxie progressive.

Examens de laboratoire. — L'hémoculture a donné un diplocoque Gram positif, capsulé, ressemblant beaucoup à du pneumocoque. On a trouvé aussi un bâtonnet mobile, Gram négatif. Le dosage de l'urée sanguine a donné 0 g. 83.

Autopsie. — Reins : Ils sont congestionnés, mous et œdémateux; la capsule est amincie et la décortication facile. Il n'y a pas de démarcation nette entre les substances médullaire et corticale; les deux paraissent identiques.

Poumons : Le poumon droit est dur, résistant, hépatisé. L'épreuve de l'eau est positive, le poumon plonge. Le poumon gauche, congestionné, crépitant, surnage au contraire.

Cœur : Dans le cœur, on trouve un thrombus, en forme de bouchon de carafe, qui obstrue la lumière de l'artère pulmonaire. Il se termine à ce niveau par une sorte de bouillie hématique. Dans l'aorte, on note la présence d'un petit caillot blanc à cheval sur l'orifice aortique.

OBSERVATION V.

Broncho-pneumonie massive.

Louis T..., 56 ans, charpentier.

Le malade est transéaté, le mercredi 9 juillet 1930, de l'Hôpital Saint-André avec le diagnostic d'érysipèle du membre inférieur gauche. Le début remonterait à trois semaines environ et aurait été marqué par des lésions de grattage infectées ayant ensuite déterminé une importante pyodermite sur toute la jambe gauche, la face externe de la cuisse gauche et de la jambe droite. En même temps, le malade remarqua que ses jambes enflaient considérablement. L'œdème avait commencé au niveau des deux malléoles et avait envahi bientôt les deux membres inférieurs, remontant même jusqu'au thorax.

Le malade, à son entrée, déclare n'avoir ressenti jusque-là aucun trouble de l'état général; il n'a, en particulier, pas eu de fièvre et, s'il entre à l'hôpital, c'est parce que l'œdème l'empêchait de marcher.

Au moment de son arrivée, des signes généraux importants se sont manifestés : Fièvre à 40°2; délire; pouls à 110. La rougeur, l'œdème du membre inférieur gauche, font redouter la possibilité d'un érysipèle.

Examen (le 9 juillet). — Il s'agit d'un malade de constitution robuste qui n'accuse aucun antécédent morbide, ne serait pas éthylique. Rien à signaler du côté de ses antécédents tant personnels qu'héréditaires.

Le malade est prostré et répond mal aux questions qu'on lui pose. L'examen porte d'abord sur les deux membres inférieurs dont l'œdème frappe. C'est un œdème mou dans lequel l'empreinte du doigt reste marquée, qui infiltre les deux membres inférieurs, le gauche surtout, qui remonte jusqu'à la hauteur du mamelon, qui a même envahi le scrotum et le prépuce.

D'autre part, on observe par place des lésions de pyodermite assez étendues, au niveau desquelles les téguments sont plus chauds, et qui sont le point de départ de traînées rougeâtres. On trouve enfin une légère adénopathie inguinale non douloureuse.

Appareil pulmonaire : Le malade est très dyspnéique (37 mouvements à la minute). Il tousse et l'expectoration est abondante, spumeuse. Il n'y a pas de point de côté. L'auscultation montre que les poumons sont le siège d'un emphysème accentué : le type respiratoire est inversé avec expiration considérablement allongée. De plus, on entend un souffle au niveau de la partie moyenne du poumon gauche, avec une couronne de râles sous-crépitaux. A droite, la respiration est soufflante, et on entend quelques râles de congestion disséminés.

Examen (le 11 juillet). — La dyspnée est moins marquée. La fièvre est moins élevée, à 38 degrés; mais les signes physiques se sont accentués. Tout le poumon gauche est mat maintenant, et, à droite, la sonorité, très diminuée à la partie supérieure, disparaît au niveau de la partie inférieure.

L'auscultation montre : A gauche, un souffle tubaire à la partie moyenne; des râles sous-crépitaux, avec quelques ronchus dans toute l'étendue du poumon en arrière et se propageant vers l'aiselle où l'on peut retrouver les signes précédents avec un maximum de netteté. A droite, le poumon respire avec rudesse à la partie supérieure. En dessous, la respiration est soufflante, allant jusqu'au souffle tubaire vers la partie moyenne. A la base, râles humides disséminés.

Appareil circulatoire : La percussion montre que le cœur est

augmenté de volume. L'aire de matité cardiaque s'étend jusqu'au bord droit du sternum. La pointe bat sous le mamelon. A l'auscultation, les bruits paraissent très assourdis. Le premier est très prolongé avec tendance au souffle. Le pouls est tendu, bien frappé, à 100. A l'oscillomètre de Pachon, la tension artérielle est de : Mx, 15,5; Mn, 9,5; Io, 5.

Par ailleurs, l'examen des autres appareils ne montre rien de particulier.

En résumé, il s'agit d'un état infectieux consécutif à une infection cutanée des membres inférieurs et caractérisé par :

des signes généraux marqués;

une broncho-pneumonie à double foyer pseudo-lobaire;

un syndrome d'insuffisance cardiaque avec œdèmes; souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle et dilatation du cœur.

Le 15 juillet, la température est descendue le matin à 37°4; le malade est très fatigué, tousse et crache beaucoup. Les œdèmes ont régressé et on n'entend plus le souffle d'insuffisance mitrale, mais seulement des bruits très assourdis. Les signes pulmonaires ont peu varié.

Le 16 juillet, le malade est de plus en plus dyspnéique et, à l'auscultation, aucune partie du champ pulmonaire ne paraît respirer. On tente une saignée, mais le sang coule à peine. Le malade meurt peu après par asphyxie.

Examens de laboratoire. — Crachats : L'examen des crachats montre une flore microbienne abondante avec prédominance de pneumocoques.

Urines : L'examen des urines a montré la présence de 0 g. 30 d'albumine, et, au point de vue cytologique, des cylindres granuleux, des hématies et de nombreux leucocytes.

Sang : L'examen du sang donnait : Hémoglobine, 80 p. 100; globules rouges, 4.030.000; globules blancs, 47.000. Le dosage de l'urée sanguine donnait : 0 g. 60 par litre.

Autopsie. — Les reins présentaient de la surcharge graisseuse et une congestion intense. Les poumons étaient le siège d'une broncho-pneumonie diffuse. Au niveau du cœur, thrombose des cavités ventriculaires, surtout à droite,

OBSERVATION VI.

Pneumonie. — Ictère terminal.

Sam M..., 22 ans, cuisinier noir.

Le malade entre dans le service du Professeur Sabrazès le jeudi 7 février 1934. Il est tombé malade la veille, le mercredi matin. Début brusque avec céphalée, vomissements, point de côté à gauche, fièvre à 39 degrés. Depuis deux mois déjà, il crachait, il toussait, et souffrait de son hémithorax gauche, dit-il.

Examen (le 9 février). — Le malade a l'air un peu fatigué, il tousse et crache beaucoup.

Appareil pulmonaire : Existence d'un point de côté sous le mamelon; la toux est humide, expectorante. Les crachats sont séropurulents, rouillés, avec des filets de sang. A la percussion, on trouve de la submatité dans toute l'étendue du poumon gauche et surtout à la région moyenne et à la base. Il y a aussi de la submatité à la base du poumon droit. A la palpation, les vibrations vocales sont augmentées au niveau des mêmes endroits. A l'auscultation, on entend de très nombreux râles sous-crépitaux sur toute l'étendue du poumon gauche et surtout à la région moyenne et à la base. Quelques sibilances au niveau du sommet; présence d'un souffle tubaire dans la région moyenne. Au poumon droit, quelques râles dans la région moyenne, dans l'aisselle et au niveau de la base.

Appareil circulatoire : Il y a de la tachycardie, mais les bruits du cœur sont bien frappés. Le pouls est rapide et inégal. La tension à l'oscillomètre de Pachon est de : Mx, 14; Mn, 6; Pe, 11; Io, 4.

Appareil digestif : Pas d'anorexie; diarrhée liquide, jaunâtre. Le ventre est normalement dépressible; le foie est gros; la rate est percutable.

Système nerveux : Rien à signaler.

Examen (le 2 février). — Il y a de la tachypnée (36). Le malade

tousse et crache beaucoup. Les crachats sont spumeux, de couleur jaune orangé. Le foyer broncho-pneumonique gauche s'est étendu. Le souffle tubaire, énorme, s'entend dans toute la moitié inférieure du poulmon.

Examen (le 12 février). — Le malade a un ictère très net, avec coloration des conjonctives et de la muqueuse linguale. Les urines sont de couleur acajou. Il n'y a pas de prurit, pas de décoloration des matières. Les crachats sont de couleur jaune verdâtre, comme s'ils contenaient des pigments biliaires. L'état général est toujours grave. Il y a de la dissociation du pouls et de la température : depuis la veille, la température est descendue de 39°4 à 38°6, et le pouls est monté de 130 à 140. Le malade est très dyspnéique. A l'auscultation, tout le poulmon gauche est le siège d'un souffle pseudo-caverneux avec des râles sous-crépitaunts. Il y a de la tachycardie et les bruits du cœur sont un peu sourds.

Le malade meurt en syncope le 13 février, à 4 heures de l'après-midi, avec hyperthermie à 40°2 et pouls à 140.

Examens de laboratoire. — Les urines contenaient 0 g. 55 d'albumine, de l'urobiline en excès, mais pas de pigments biliaires à la date du 9 février (l'ictère a apparu le 12).

Le sang présentait de l'hyperleucocytose (44.600 globules blancs) constituée par de la polynucléose (83 p. 100); réaction iodophile positive dans les globules blancs. Absence d'hématies granuleuses indiquant la mauvaise régénération sanguine.

L'examen cyto bactériologique des crachats montrait de nombreux polynucléaires, quelques cellules des alvéoles pulmonaires, de nombreux staphylocoques et quelques pneumocoques.

Autopsie (faite vingt heures après la mort). — Reins : Macroscopiquement, on ne voit rien de particulier.

Poumons : Les plèvres sont très épaisses avec des adhérences généralisées. Tout le lobe inférieur gauche est hépatisé, lourd et dense. Il est le siège d'une hépatisation grise; par la pression, on fait sortir du pus des bronchioles. A droite, existe un foyer d'hépatisation rouge.

Foie : Il est volumineux et pèse 1.900 grammes. A la coupe, c'est un foie gras congestif.

Rate : Elle est de très gros volume et pèse 680 grammes. Elle est de couleur chair musculaire foncée. Elle est ferme. Il existe une rate supplémentaire, de la grosseur d'une noisette, reliée à la principale par une membrane de 2 centimètres de long. On ne voit pas d'infarctus.

Cœur : Dans les cavités cardiaques, il y a deux thrombus blancs, l'un s'engageant dans l'aorte, l'autre dans l'artère pulmonaire.

Les frottis de poumons, outre de très nombreux polynucléaires et des cellules alvéolaires, contenaient quelques pneumocoques.

OBSERVATION VII.

Pneumococcémie.

Yvon B..., 40 ans.

Le malade est envoyé le 25 juin 1930 dans le service du Professeur Sabrazès. Depuis le 13 juin il s'est alité, parce qu'il souffrait beaucoup des reins. On ne peut avoir de renseignements sur les symptômes qu'il pouvait présenter à ce moment.

Antécédents. — Aurait eu seulement de l'arthrite du poignet gauche. Ne signale rien par ailleurs.

Examen (le 27 juin). — Le malade se présente avec un tufus assez marqué. Il répond très difficilement aux questions qu'on lui pose; il paraît chercher ses mots. Température, 38°3. Pouls, 100. Respiration, 27 mouvements à la minute.

Appareil digestif : Etat saburral très marqué des voies digestives. La bouche est pleine de fuliginosités. L'abdomen est légèrement météorisé. On ne voit pas de taches rosées. Il n'est pas douloureux à la palpation. Il n'y a pas de gargouillements. Le foie ne paraît pas augmenté de volume et la rate n'est pas perceptible.

Appareil urinaire : Le malade se plaint de douleurs lombaires. La palpation dans l'angle costo-vertébral n'est pas douloureuse, mais elle est douloureuse tout le long des fausses côtes et au

niveau des extrémités antérieures des espaces intercostaux. Il n'y a pas de troubles fonctionnels urinaires. Les urines sont claires, mais la réaction est très nette avec le réactif de Tanret.

Appareil pulmonaire : On trouve un petit peu de congestion au niveau des deux bases.

Appareil cardio-vasculaire : Le pouls est dicrote et la tension artérielle au Pachon est de Mx, 16; Mn, 8; Io, 4,5. A la palpation, on sent battre la pointe du cœur dans le 5^e espace intercostal, presque sur la ligne axillaire. On ne sent pas battre l'aorte dans la fourchette sternale, ni les sous-clavières dans les creux sus-claviculaires. A l'auscultation, on entend au niveau de la base du cœur un souffle diastolique et un deuxième bruit un peu dur.

Système nerveux : Les réflexes pupillaires sont normaux. Les réflexes rotuliens sont abolis. La sensibilité profonde est conservée.

Examen (le 30 juin). — Le malade est très affaibli, mais répond encore avec lucidité. Température, 38 degrés. Pouls à 110. Respiration, 27 mouvements à la minute. L'abdomen n'est plus météorisé; il ne présente pas de taches rosées.

Examen (le 1^{er} juillet). — Le tymphos est très prononcé. Température à 38°6. Pouls à 94. Respiration, 25. L'auscultation du cœur révèle un souffle d'insuffisance mitrale avec propagation vers l'aiselle. La bouche est remplie de fuliginosités. Le foie est gros et douloureux; la rate n'est pas perceptible.

On note l'existence du signe de Kernig et la présence d'une escarre sacrée.

Le malade meurt le 2 juillet, à 8 heures.

Examens de laboratoire. — 1° Sang : L'hémoculture a donné du pneumocoque. Il y avait 40 p. 100 d'hémoglobine, 1.240.000 globules rouges, 3.100 globules blancs.

2° Liquide céphalo-rachidien : Ne contenait pas de microbes. On trouvait 9 éléments à la cellule de Nageotte.

3° Urines : L'examen des urines montrait la présence de 2 g. 50 d'albumine, de quelques leucocytes et de rares hématies.

Autopsie. — Reins : Ils sont gros et pèsent : le gauche, 170 gram-

mes; le droit, 150 grammes. A l'ouverture, la substance corticale est très épaisse. On ne voit pas d'étoiles de Verheyen.

Poumons : Le poumon gauche est hépatisé; l'épreuve de l'eau est positive; elle est négative du côté droit.

Cœur : Dans le cœur il y a, au niveau du ventricule droit, un thrombus blanc, volumineux, inséré sur la valvule tricuspide.

Foie : Le foie est très gros, venant masquer la face antérieure de l'estomac.

CONCLUSIONS

Les néphrites dont on constate l'existence au cours d'une pneumonie d'une part, les néphrites qui apparaissent dans les affections pneumococciques, indépendamment de toute pneumonie ou broncho-pneumonie, d'autre part, sont connues depuis des travaux déjà anciens. La thèse de Caussade (Paris, 1890) a contribué à préciser certaines particularités de leur histoire clinique et anatomo-pathologique. Si le danger est au cœur au cours d'une pneumonie, comme l'affirmaient les cliniciens de la première moitié du xix^e siècle, le danger est souvent, en pareil cas, au rein, semble-t-il, surtout chez l'adulte.

Cette assertion est légitimée par l'observation clinique et par la constatation de l'intensité des lésions rénales et de leurs conséquences. L'expérimentation montre une extraordinaire affinité des pneumocoques pour le rein, ce qui est une preuve venant s'ajouter aux précédentes à l'appui de l'opinion formulée ci-dessus.

I. — Les recherches expérimentales ont été faites en injectant des microbes et leurs produits de culture, ou leurs produits de culture seuls, ce qui a donné lieu à trois séries d'expériences et à trois séries d'examen anatomo-pathologiques.

1° Dans la première, injection de culture virulente, en bouillon ascite, de pneumocoques.

2° Dans la deuxième série d'expériences, injection d'une culture vieillie (même culture que ci-dessus, mais utilisée quinze jours plus tard, après l'avoir laissée, pendant ce laps de temps, dans un tube scellé, à la température du laboratoire).

3° Dans la troisième série injection du filtrat d'une culture virulente de pneumocoques.

Les inoculations ont été faites, par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, à des animaux réceptifs vis-à-vis du pneumocoque, des lapins, des cobayes et des souris blanches.

1° *Dans le premier cas*, c'est-à-dire après injection d'une culture virulente, voici ce qu'on obtient d'une façon générale. Les pneumocoques sont présents dans le parenchyme rénal et les lésions se traduisent par les modifications suivantes :

D'abord une énorme stase vasculaire. Notons, avant d'aller plus loin, que tous les auteurs considèrent les reins de néphrite à pneumocoques comme des reins hémorragiques. Or, s'il peut y avoir quelques hématies dans l'urine, hématies décelables par l'examen microscopique, et, s'il peut, parfois, exister des hématuries, dans les cas de néphrites aiguës expérimentales il y a stase, mais non raptus hémorragiques dans les reins. Les ectasies vasculaires, la turgescence des vaisseaux bourrés de globules sanguins, restent dans les limites des parois vasculaires. Ces ectasies se rencontrent parfois sous la capsule et quelquefois au niveau des segments du bouquet glomérulaire, mais plus rarement que dans les néphrites typhoïdiques. Autour des tubes, depuis les glomérules jusqu'au hile, la vaso-dilatation est, en général, extraordinairement marquée, formant de véritables manchons autour des conduits urinifères. Certains vaisseaux dilatés contenant beaucoup de pneumocoques sont dans un état de préthrombose.

Ce qui frappe peut-être le plus l'observateur, ce sont les lésions des tubes contournés; elles se présentent sous forme d'une nécrose massive avec homogénéisation ou état granuleux des cellules, le noyau étant non seulement en pycnose, mais souvent réduit à une ombre nucléaire ou à un résidu pycnotique. Cet état de nécrose avec homogénéisation se retrouve sur les diverses coupes colorées avec des techni-

ques différentes, notamment après les techniques employées pour l'étude de l'appareil mitochondrial. L'état granuleux des cellules dont nous venons de parler est à l'origine de la formation de cylindres granuleux. Dans ce processus, une part revient aux altérations de l'appareil mitochondrial, une autre à la tuméfaction trouble et à la nécrose de coagulation. Les recherches sur les graisses et les lipoïdes ne nous ont pas permis de constater de dégénérescence de cet ordre.

Dans les néphrites aiguës pneumococciques expérimentales, on ne trouve que des cylindres granuleux et des blocs de nécrose de forme cylindroïde. Nous n'avons pas vu de cylindres colloïdes, ni de cylindres mucineux, ni de cylindres hématiques.

Les lésions ne sont pas homogènes; il y a un certain contraste, suivant que l'on considère tel ou tel lobe du rein, entre l'intensité des lésions subies par les tubes sécréteurs dans un territoire donné, et l'intensité des lésions, beaucoup moindres, dans un autre, sans que cette différence soit au prorata du microbisme apparent. Par ailleurs, le contraste est grand entre la brutalité des lésions des épithéliums sécréteurs et l'intégrité relative des tubes excréteurs. Dans la corticalité, il y a des différences de degré dans les lésions des segments du tube urinifère; les dommages sont plus appréciables dans l'anse ascendante que dans l'anse descendante de Henle et le segment intermédiaire.

Les autres constatations histo-pathologiques que nous avons pu faire visent l'appareil capsulo-glomérulaire qui, outre son état turgescant, un peu étalé, comme dissocié, montre dans sa membrane enveloppante une proportion beaucoup plus élevée de noyaux, souvent pycnotiques, que normalement. Dans la cavité capsulo-glomérulaire, des exsudats grumeleux que le muci-carmin colore en jaune et dus à la dégénérescence des cellules du revêtement de la capsule de Bowman, encombrent la lumière. On ne trouve pas de pneumocoques dans la cavité capsulaire.

L'appareil capsulo-glomérulaire n'accuse pas de phéno-

mènes de sclérose. Pas plus que les parois vasculaires, pas plus que le stroma péritubulaire, au niveau desquels on ne trouve ni sclérose, ni réaction inflammatoire hyperplasique ou diapédétique. On est surpris, dans ces néphrites aiguës, de ne pas rencontrer d'endothélite hyperplasique, de fibrocytose péritubulaire ou péricapsulaire, de cellules diapédésées. Les leucocytes bloqués dans les vaisseaux y sont en souffrance, et nous n'avons jamais rencontré d'abcès. D'ailleurs, le décès rapide n'aurait guère permis la formation de pus.

Enfin, toujours chez les animaux, l'abondance des pneumocoques est considérable sur les coupes de reins. Ils sont essaimés et véritablement agglomérés un peu partout, mais surtout dans les lumières vasculaires. Il arrive qu'on trouve quelques pneumocoques dans un tube à parois profondément altérées et à proximité d'un vaisseau. Les pneumocoques sont souvent déformés, plus ou moins globuleux, à capsule peu apparente, alors que la culture, qui était pure, révélait des pneumocoques ayant leur morphologie habituelle de diplocoques lancéolés et capsulés.

Telles sont les constatations que nous avons pu faire, M. Sabrazès et nous, en étudiant des reins d'animaux infectés expérimentalement, au moyen d'une culture virulente.

2° Une culture en bouillon, datant de quinze jours, injectée par voie veineuse au lapin, par voie sous-cutanée au cobaye et à la souris blanche, ne tue pas les animaux, du moins cobayes et lapins, par néphrite aiguë, et ne produit pas non plus chez la souris les effets rapidement mortels d'une culture virulente. C'est une néphrite chronique qui se développe dans ces conditions. De l'albumine, de l'azotémie, ont été constatées chez un cobaye et un lapin traités de cette façon. Après sacrifice du cobaye, au bout d'un mois et demi, et sacrifice du lapin au bout de deux mois et demi, on trouve dans les reins : de la tendance à la sclérose de l'appareil capsulo-glomérulaire et des parois tubulaires avec çà et là quelques lymphocytes et fibroblastes; un état con-

gestif des vaisseaux, mais moins marqué que dans les néphrites aiguës; un morcellement et une désorientation des cellules de l'épithélium des tubes contournés, et, par endroits, leur dégénérescence vacuolaire; l'absence de dégénérescence graisseuse et l'absence du pneumocoque sur les coupes; enfin, la présence de cylindres colloïdes dans des tubes excréteurs très bien conservés.

3° Si on injecte par voie veineuse à un lapin adulte le filtratum d'une culture en bouillon ascite de pneumocoques très virulents, l'animal survit. Cependant, il existe des lésions manifestes et très particulières dans ses reins. Nous les résumons ainsi : état congestif modéré des capillaires du bouquet glomérulaire et des vaisseaux péritubulaires; dégénérescence granulo-vacuolaire des cellules du revêtement de la capsule de Bowman, du bord apical et parfois d'une bonne partie du cytoplasme des cellules des tubes contournés et de l'anse ascendante de Henle; enfin ébauches de cylindres granuleux sont les caractéristiques des lésions dans ces reins.

En résumé, de l'interprétation des deux dernières séries d'expériences, on peut déduire que :

a) Les cultures peu virulentes de pneumocoques sont susceptibles de provoquer une néphrite chronique intéressant l'appareil capsulo-glomérulaire, l'épithélium sécréteur et le stroma;

b) Les filtrats de culture virulente ne laissent pas non plus le rein indifférent. Les lésions épithéliales qu'ils suscitent n'entraînent pas la mort de l'animal, qui présente une néphrite épithéliale exsudative à exsudats granulo-vacuolaires.

Ces faits peuvent permettre de comprendre l'apparition de néphrites insidieuses chez des sujets ayant des foyers suppuratifs dans les cryptes amygdaliennes, le rhinopharynx, l'oreille moyenne..., foyers dont les pneumocoques sont des hôtes habituels.

II. — Au point de vue clinique, notre étude porte sur les reins de 7 malades ayant succombé à une affection à pneumocoques et dont la liste se décompose comme suit :

- 2 méningites à pneumocoques (obs. I et II);
- 3 broncho-pneumonies (obs. III, IV et V);
- 1 pneumonie (obs. VI);
- 1 pneumococcémie (obs. VII).

Chez aucun de ces 7 malades nous n'avons noté de néphrite dans les antécédents. Bien entendu, le laboratoire a montré dans les sept cas l'intervention du pneumocoque, soit par sa présence dans le sang, le liquide céphalo-rachidien ou dans les crachats (ainsi, l'hémoculture a été positive pour le pneumocoque dans 2 cas [obs. IV et VII]; on a trouvé de nombreux pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien dans 2 autres cas [obs. I et II]; enfin on a trouvé du pneumocoque dans les crachats et sur les frottis d'organes au moment de l'autopsie dans les 3 derniers cas [obs. III, V et VI]). Le laboratoire a montré aussi l'existence d'une néphrite au cours de l'évolution du processus morbide par la présence notamment d'albuminurie, de cylindrurie et de rétention azotée. L'albuminurie a été observée de façon constante. Parfois peu importante, ne dépassant pas 0 g. 40 (obs. III et IV), 0 g. 30 (obs. V), 0 g. 55 (obs. VI), elle a pu être plus appréciable et atteindre 2 grammes (obs. I et II) et 2 g. 50 (obs. VII). L'urée sanguine, dont le dosage a été fait dans 4 cas, a donné : 0 g. 60 (obs. V), 0 g. 83 (obs. IV), mais a pu monter à 1 g. 95 (obs. II) et 2 g. 37 (obs. III). D'autre part, chaque fois que l'examen du sédiment urinaire a été fait, c'est-à-dire 5 fois, on a constaté la présence d'hématies en plus ou moins grand nombre (obs. I, III, IV, V, VII), en compagnie de leucocytes et de cylindres le plus souvent granuleux.

La durée de la maladie est évidemment variable. Elle peut ne pas excéder quarante-huit heures à partir de l'apparition des phénomènes aigus; comme dans l'observation I, dans

laquelle un homme de 22 ans a succombé à une méningite à pneumocoques, avec en même temps néphrite aiguë signalée par la présence de cylindres granuleux, de leucocytes et d'hématies dans le sédiment urinaire.

Dans 3 autres cas (obs. III, V et VI), l'affection a évolué en une semaine; dans l'un d'eux (obs. VI), une pneumonie, nous avons observé également le tableau d'une néphrite aiguë, nécrosante et congestive. Dans ce cas, nous n'avons pas remarqué la présence de cylindres, et la néphrite rappelait d'assez près la néphrite expérimentale du lapin ou de la souris, dans laquelle, comme nous l'avons dit plus haut, nous n'avons pas vu de cylindres. Dans l'observation V, la maladie durait aussi depuis sept jours. En dehors d'une broncho-pneumonie, il y avait coexistence d'une néphrite affectant le type habituel, avec nécrose et état congestif au niveau du rein, et, dans les urines, des leucocytes, des hématies et des cylindres granuleux. Enfin, dans un troisième cas (obs. IV), une broncho-pneumonie a évolué également en une semaine accompagnée d'une néphrite aiguë avec le même tableau histo-pathologique.

Dans l'observation II, la seule dans laquelle nous ayons dépisté le pneumocoque sur les coupes de rein, une méningite a évolué en neuf jours. Le rein, atteint de néphrite aiguë avec cylindres hyalins et mucineux, montrait aussi un peu de sclérose et d'adénomatose des tubes contournés, par endroits. Mais ces phénomènes de sclérose et d'adénomatose se rattachent peut-être au fait qu'ici le rein opposé était aplasié (V. obs. II), et qu'il y avait dans le rein examiné des phénomènes d'hypertrophie compensatrice.

La durée de la maladie (avec hémoculture positive), sans localisation décelable, maladie qui a évolué comme une septicémie, a pu atteindre dix-sept jours (obs. VII). Ici encore, la néphrite se manifestait par des leucocytes et des hématies en petit nombre dans les urines, et, dans les reins, par des caractères qui diffèrent cette fois notablement de ceux présentés par la néphrite expérimentale. Nous avons, en

effet, trouvé une sclérose marquée (à noter qu'il s'agit d'un homme de 40 ans), sclérose pérیتubulaire et même parfois périvasculaire, et quelques îlots lymphocytiques qui sont le signe d'une réaction du stroma habituellement très discrète en clinique et totalement absente chez la souris et le lapin.

Enfin, dans un dernier cas, une broncho-pneumonie, l'affection a duré quarante-cinq jours (obs. III), accompagnée d'une néphrite avec des hématies, des leucocytes et des cylindres granuleux dans l'urine. Ici, sur coupes, la sclérose nous a paru assez marquée, mais il ne faut pas oublier que le processus morbide évoluait déjà depuis un mois et demi quand les reins ont été prélevés.

De l'exposé des observations que nous venons de résumer brièvement dans les lignes qui précèdent, nous allons essayer de tirer quelques déductions en comparant les faits cliniques et les faits expérimentaux :

1° Chez l'animal, nous avons toujours vu une stase vasculaire énorme, surtout au niveau de la médullaire, avec des vaisseaux gorgés refoulant les tubes, et des ectasies dans les glomérules. Chez l'homme, la stase est toujours très notable et s'accompagne quelquefois d'ectasies volumineuses sous-corticales. La dilatation des vaisseaux apparaît moins nette, semble-t-il, lorsque la sclérose rénale est accusée (obs. III et VII).

2° Au niveau des tubes contournés, on trouve chez l'animal une nécrose massive avec homogénéisation ou état granuleux des cellules; cet état est à l'origine de la formation de cylindres granuleux. Mais en dehors de ce fait, nous n'avons pas vu d'autres cylindres, par exemple des cylindres épithéliaux, hyalins, mucineux, hématiques ou colloïdes. Chez l'homme, au contraire, si la nécrose de coagulation des épithéliums des tubes constitue la lésion la plus intéressante et la plus typique, on trouve aussi des cylindres parfois très abondants (obs. VII), le plus souvent affectant l'allure de cylindres granuleux (obs. III, IV, V, VII), accompagnés de cylindres hyalins, épithéliaux, mucineux et parfois colloïdes (obs. I et VI).

D'une manière générale, toujours chez l'homme (et cela se voit aussi chez l'animal), il y a très souvent contraste entre les lésions des épithéliums sécréteurs très poussées et celles des tubes excréteurs moins brutales et moins marquées.

3° Pour ce qui est des réactions du stroma, nous avons vu que, chez l'animal, elles sont complètement absentes. On ne trouve ni fibrose, ni cellules diapédésées. Chez l'homme, la sclérose est pratiquement inexistante ou fort peu marquée, lorsqu'il s'agit de sujets jeunes ou lorsque l'affection a évolué en peu de jours (obs. I, II, IV, VI, dans lesquelles l'âge des malades était respectivement de 22 ans, 34 ans, 30 ans, 22 ans, et dans lesquelles la maladie a évolué pour chacun d'eux en deux jours, neuf jours, sept jours, sept jours). Cependant, l'âge du sujet intervient comme dans l'observation V, où il s'agit d'un homme de 56 ans, chez lequel une broncho-pneumonie accompagnée de néphrite évolue en une semaine et dans le rein duquel on note un certain degré d'artério-sclérose. L'organe n'était évidemment pas indemne avant la maladie. Enfin, si la néphrite dure un temps plus prolongé (dix-sept jours dans l'observation VII; quarante-cinq jours dans l'observation III), la sclérose est alors marquée. On trouve des travées fibreuses qui enserrant les tubes en divers points, sans que, toutefois, les glomérules paraissent touchés; on ne trouve pas de pains à cacheter glomérulaires. Ces altérations peuvent être, croyons-nous, attribuées à la néphrite qui a accompagné l'évolution de l'infection pneumococcique, puisque, au dire du malade, aucun d'eux ne présentait les indices d'une néphrite quelconque dans ses antécédents.

La réaction du tissu interstitiel se manifeste quelquefois, mais discrètement, par la présence de quelques îlots de lymphocytes (obs. II, IV, VI, VII) très clairsemés dans le stroma.

4° Enfin, si, chez l'animal, les pneumocoques sont nombreux dans les reins, chez l'homme, tout au moins au moment où nous les avons examinés, les reins ne montraient pas de pneumocoques, même en les cherchant attentivement

sur les coupes, sauf dans 2 cas : l'un (obs. II), une méningite à pneumocoques, dans lequel on trouvait le germe en abondance dans les vaisseaux; l'autre (obs. III), une broncho-pneumonie, dans lequel on trouva des pneumocoques sur les frottis de rein pratiqués au moment de l'autopsie.

En somme, de la confrontation des faits que l'on observe en clinique, et des faits observés chez les animaux d'expérience, on peut déduire, au point de vue histo-pathologique, que les néphrites des pneumococcies sont avant tout des néphrites à allure congestive et nécrosante, et qu'elles frappent électivement les épithéliums des tubes sécréteurs du rein. Les cas cliniques que nous avons étudiés se différencient au point de vue bactériologique des cas expérimentaux en ce que l'inoculation microbienne a été massive chez les animaux, tandis que la clinique réalise des infections plus discrètes et moins brutales et contre lesquelles les moyens de défense exercent une action qui ne suffit pas toujours à empêcher la mort, mais qui n'en est pas moins réelle. Ceci explique que la constatation des germes soit facile chez l'animal au niveau du rein et ne réussisse pas toujours dans ces organes chez l'homme atteint d'une affection pneumococcique. D'autre part, l'élaboration des cylindres dans les néphrites ne se fait pas en quelques heures, voire même en quelques jours. Ceci explique que la néphrite aiguë expérimentale pneumococcique du lapin ou de la souris blanche évoluant en deux à cinq jours ne se traduise pas par la présence d'autres cylindres que ceux qui résultent de la nécrose des épithéliums sécréteurs. Par contre, dans les néphrites survenant au cours de pneumococcies chez l'homme, néphrites ayant entraîné la mort de deux à quarante-cinq jours après le début de l'affection, toute la gamme des cylindres peut être constatée. Mais remarquons que, dans un cas de néphrite qui a évolué en quarante-huit heures (obs. I), il n'existait que des formations du type cylindres granuleux comme chez les animaux à infection massive.

Nous pourrions en terminer ici et nous serions heureux si

ce modeste travail pouvait apporter quelque contribution à l'étude de la néphrite expérimentale. Dans le cas qui nous a occupé tout particulièrement, la néphrite à pneumocoques, nous avons vu combien étaient graves les lésions déterminées dans le rein par ce germe. Nous ne voulons pas, en finissant, envisager la thérapeutique à mettre en œuvre dans ce cas. Cela dépasserait de beaucoup le cadre de cette étude, et nous nous réservons, d'ailleurs, M. Sabrazès et nous, d'y revenir ultérieurement. Cependant, nous ne saurions passer sous silence, car ils ouvrent d'immenses perspectives d'avenir, les travaux récents sur la *Bactériologie nouvelle*. M. Lecomte de Noüy, de l'Institut Pasteur de Paris, a publié en 1932, dans les *Archives de l'Institut prophylactique*, un remarquable exposé dont voici un résumé aussi succinct que possible (il s'agit là des premiers travaux qui concernent la question et qui en sont le point de départ; depuis la publication de ceux que nous rapportons ci-dessous, d'autres travaux, que l'on trouvera notamment résumés dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur*, ont vu le jour) :

On sait depuis longtemps que les pneumocoques présentent des différences très nettes et que les types de pneumocoques se caractérisent par des réactions d'agglutination, de production d'anticorps spécifiques pour chacun de ces types. Dans les cultures, chaque type libère une substance douée également de propriétés particulières au type qui la fournit. Cette substance proviendrait d'une sorte de fonte de la capsule. Elle se retrouve dans les humeurs des animaux et de l'homme atteints de pneumococcie. On en constaterait la présence dans l'urine.

Plus le microbe est virulent, plus abondante est l'élaboration de cette substance qui serait partie constituante de la capsule du germe. Cette substance est, au point de vue chimique, de l'ordre des polysaccharides (Michaël Heidelberg). Ces polysaccharides sont distincts pour chaque type de pneumocoque.

René Dubos a réussi, par l'intervention d'un germe du

sol dont les produits de sécrétion sont destructeurs de ce polysaccharide, à obtenir des pneumocoques sans capsule, avirulents. Ces pneumocoques avirulents sont capables d'acquiescer à nouveau, dans les cultures successives, leur virulence en reconstituant leur capsule. Cette capsule des pneumocoques permet au germe de résister à l'englobement phagocytaire et à l'action du phagocyte. Sans capsule, le microbe de cette façon est détruit.

L'injection aux animaux de pneumocoques nus, sans capsule, après intervention du germe dont les produits de sécrétion l'en ont dépouillé, est inoffensive, la phagocytose balayant et détruisant les germes inoculés.

Si on injecte aux animaux le polysaccharide correspondant au type de pneumocoque III, par exemple, on empêcherait la formation d'anticorps que provoque l'inoculation du microbe capsulé. Ce polysaccharide serait, par lui-même, seul, dépourvu de pouvoir antigénique.

La combinaison du polysaccharide à une protéine et l'injection de complexes tels qu'une « galacto-albumine » ou une « gluco-albumine », quand on l'injecte aux animaux, provoquent la confection d'anticorps qui correspondent au sucre lui-même, lequel, injecté seul, n'entraîne cependant aucune réponse d'anticorps.

Ces faits ont amené les chercheurs à combiner les polysaccharides des types de pneumocoques avec une protéine. Ils y sont arrivés. Goebel a réussi la synthèse du polysaccharide du type III, et sa combinaison avec la globuline du sérum de cheval. Fait extrêmement curieux, cette combinaison de polysaccharide et de globuline suscite chez le lapin l'apparition d'un anticorps spécifique à l'égard du pneumocoque III. Le sérum des animaux ayant reçu ce complexe saccharo-protéique agglutine le pneumocoque III, spécifiquement, et n'agglutine nullement les autres pneumocoques. Il protège la souris contre une infection par ce pneumocoque III, sans cela mortelle.

« Il y a peu de chose à ajouter, dit Lecomte de Noüy; on

commence, à la suite de ces beaux travaux, à voir poindre l'aurore d'une bactériologie et d'une immunologie nouvelles, non plus fondées sur l'empirisme, mais sur la connaissance scientifique du mécanisme et de la chimie des phénomènes d'infection et de défense. Les progrès seront lents et laborieux, mais le succès est certain. »

VU : *Le Doyen,*

PIERRE MAURIAC.

VU, BON A IMPRIMER

Le Président,

J. SABRAZÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 1^{er} mars 1933

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBARRAN. — Les hématuries des néphrites. *Arch. de méd. des org. génito-urin.*, 1902.
- Les hématuries des néphrites. *Presse médicale*, 15 oct. 1904.
- ARTHUS. — Physiologie microbienne. Paris, 1920.
- ARTIGALAS. — Les microbes pathogènes. Paris (sans date).
- AUFRECHT-CHARCOT-GOMBAULT. — Sur les lésions rénales expérimentales. *Arch. physiol.*, 1881, p. 126.
- Sur les lésions rénales expérimentales. *Ibid.*, 1882.
- BACELLI. — Traitement de la néphrite aiguë. *Provence médicale*, 1907.
- BADUEL. — L'infezione diplococcia. *Firenze Carnesecchi*, 1899-1900.
- BANTI. — Supra alcune localiz, extrapulm. del dipl. lanceol. *Arch. die Anatom. e pathol.*, 1890.
- BARD et BONNET. — Recherches sur les différences de perméabilité rénale dans les diverses espèces de néphrites. *Arch. gén. de méd.*, 1898.
- BARTELS. — Les maladies des reins. Paris, 1884.
- BARTHÉLÉMY. — Pneumonie et néphrite mixte. *Bull. de la Soc. anat.*, 1879.
- BELFANTI. — L'infez. diploc. nell'uomo. *Riforma medica*, 1890.
- BERNE-LAGARDE (de). — Néphrites hématuriques. *Rev. gén. de la Gaz. des hôp.*, 1911, p. 921.
- BERLIOZ. — Recherches cliniques et expérimentales sur le passage des bactéries dans l'urine. Thèse Paris, 1887.
- BEZANÇON et GRIFFON. — Le pneumocoque dans les angines. *Presse médicale*, 1900.
- BEZANÇON et de JONG. — Les pneumococcies, *In* Gilbert et Thoinot, *Pathologie*, Paris, 1910.

- BEZANÇON et LABBÉ. — Rôle de l'accoutumance dans le déterminisme des localisations microbiennes. *Presse médicale*, 1900.
- BILLARD. — Traité des maladies du nouveau-né. Paris, 1888.
- BIZZOZZERO et FIRQUET. — Précis de microscopie clinique. Bruxelles, 1887.
- BLEEK. — Les hémorragies rénales massives. *Zeit. für klin. Chir.*, 1908.
- BOUCHARD. — Sur les néphrites infectieuses. *Bull. de la Soc. clin.*, Paris, 1880.
- Sur les néphrites infectieuses. *Semaine médicale*, janv. 1884.
- Sur les néphrites infectieuses. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1880.
- Sur les néphrites infectieuses. *C. R. du Congrès de Londres*, 1881.
- Sur les néphrites infectieuses. *Semaine médicale*, 1890.
- Sur les néphrites infectieuses. *Revue médicale*, 1881, p. 671.
- BOULAY. — La pneumonie et ses complications. Paris (sans date).
- Affection à pneumocoques indépendante de la pneumonie franche. Thèse Paris, 1891.
- BOZZOLO. — *Centralbl. für klin. Med.*, 1885.
- BRAUET. — Classification clinique des néphrites. Rapport, 1897.
- CADET de GASSICOURT. — Leçons cliniques sur les maladies de l'enfance. Paris, 1896.
- CAPITAN. — Recherches expérimentales et cliniques sur les albuminuries. Thèse Paris, 1883.
- CASTAIGNE et RATHÉRY. — Rôle de l'hérédité en pathologie rénale. *Semaine médicale*, 9 nov. 1904.
- CASTETS. — Pathogénie de la néphrite aiguë *a frigore*. Thèse Bordeaux, 1895-1896.
- CAUSSADE. — La néphrite pneumonique. Thèse Paris, 1890.
- La néphrite pneumonique. *Soc. anat.*, mars 1895.
- CAUSSADE et LEBON. — Néphrite pneumonique. *Bull. de la Soc. anat.*, 1895, p. 239.
- CAVAILLON. — Néphrites hématuriques. *Lyon médical*, 1906.
- CHALIER. — Rein et pneumonie. *Journ. de méd. de Lyon*, 1923.

- CHARRIN. — Recherche sur la maladie pyocyannique et les lésions du rein. Paris, 1884.
- Recherche sur la maladie pyocyannique et les lésions du rein. Soc. de biol., 1888.
- CHAUFFARD et LOEDERICH. — Article : « Néphrites », *In* Gilbert et Thoinot, Paris, 1910.
- CHRISTIAN. — The use of tests of renal funct. in cases of nephritis. *Journ. of urol.*, juin 1917.
- CLAISSE. — Purpura infectieux et néphrite aiguë à pneumocoques. *Arch. de méd. expér.*, mai 1891.
- CLAUDE. — Essai sur les lésions du rein et du foie par certaines toxines. Thèse Paris, 1896-1897.
- COMBY. — La néphrite aiguë primitive de l'enfance. *Médecine moderne*, 1897.
- CONHEIM. — *Allegem. pathol.*, 1877.
- CORNIL. — Des diverses espèces de néphrites. Paris, 1869.
- CORNIL et BERLIOZ. — Recherches sur le passage rénal des microbes. *Arch. physiol.*, 1883.
- CORNIL et BRAULT. — Etudes sur la pathologie du rein. Paris, 1869.
- CORNIL et RANVIER. — Précis d'anatomie pathologique.
- COURMONT. — Précis de bactériologie. Paris, 1904.
- COURSALT. — Des déterminations pulmonaires et rénales concomitantes chez l'enfant. Thèse Paris, 1902.
- COUSSIEU. — Contribution à l'étude de la bactériologie des otites. *Ibid.*, 1901.
- COTONI. — Le pneumocoque. *Ibid.*, 1912.
- DALEMIER. — Les formes rénales de la grippe. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1908.
- DELESTRE. — Infection pneumococcique intra-utérine. Soc. de biol., 1898.
- DEVOTO. — Le alterazione renale nella pneum. *Riv. clin.*, Milano, 1889.
- DLÚSKI. — Pronostic de quelques variétés de néphrites chez l'enfant. Thèse Paris, 1890.
- DOBROKLONSKY. — Perméabilité des épithéliums aux microbes. *Arch. de méd. expér.*, 1890.

- DUFLOQC et MÉNÉTRIÉR. — Déterminat. pulm. pneumoc. sans pneumonie. *Arch. gén. de méd.*, 1890.
- DUFOURT. — Le pneumocoque et les néphrites aiguës de l'enfance. *Journ. de méd. de Lyon*, 1924.
- DUPEU. — La néphrite aiguë bénigne des enfants. Thèse Paris, 1896.
- DUSSAUD. — Néphrite pneumonique. Thèse Toulouse, 1898.
- ENRIQUEZ. — Recherches sur la perméabilité des épithéliums aux microbes. Soc. de biol., 1891, p. 776.
- Contribution à l'étude bactériologique des néphrites infectieuses. Thèse Paris, 1892.
- ESPINE (d'). — La pneumonie dans la première enfance. *Paris médical*, 1892.
- FAULHABER. — Les bactéries du rein dans les maladies infectieuses aiguës. Zeigl. Alleg. Path., 1891.
- FERRAND et d'HALLUIN. — Infection pneumococcique aiguë à localisation rénale. Soc. de pédiat., 1908.
- FLORAND. — A propos de la grippe. Soc. méd. des hôp., Paris, 1918.
- FONTANÉ. — Etude clinique de l'hématurie chez les enfants. Thèse Paris, 1903.
- FONTAINE. — Les néphrites hématuriques de l'enfance. *Ibid.*, 1907.
- FRAENKEL. — Beiträge zur kenntniss den akuten pneum. *Zeit. für klin. Med.*, Berlin, 1894.
- Weitere Beitrage zur Lehre v. mikrok. der genuiner fibr. pneum. *Journ. v. klin. Med.*, 1888.
- Bactériol. untersuchungen. *Zeit. für klin. Med.*, 1886.
- FREEMANN. — Néphrite aiguë avec grippe. *Arch. of Pediatrics*, 1900.
- FROTtingham. — Studies on funct. ren. dur. and follow som of acute infect. diseases. *Journ. of Amer. Assoc.*, Chicago, 1918.
- GALLENGA. — Infez. dipl. renale primit. pulmonare tard. *Clin. Med. Ital.*, Milan, 1903.
- GALLOIS. — Néphrite et endocardite chez les adénoïdiens. *Bulletin médical*, 1897.
- GAMALEIA. — Destruction des microbes dans les organismes fébricitants. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1888.

- GATÉ et DECHOSAL. — Les microbes des complications grippales. Soc. de biol., 1918.
- GAUCHER. — Pathogénie des néphrites. Thèse d'agrégation, 1886.
- GAUCHER et GALLOIS. — Maladies du rein. T. I, p. 102.
- GILBERT et CAUSSADE. — De l'anurie pneumonique. Soc. méd. des hôp., Paris, 1901.
- GIULIANI. — Néphrite suppurée bilatérale après pneumonie. *Ibid.*, Lyon, 1910.
- GOULKEWITCH. — Les néphrites chez le nourrisson. *Rev. mens. des mal. de l'enfance*, 1900.
- GRANCHER, COMBY, MARFAN. — Traité des maladies de l'enfance.
- GRAWITZ et ISRAËL. — Etudes sur les néphrites. *Virchow's Arch.*, 1879, p. 313.
- GRIFFON. — L'agglutination du pneumocoque. Thèse Paris, 1900.
- HAUSHALTER. — La néphrite primitive chez l'enfant. Thèse Nancy, 1900.
- HAYEM. — Hémoglobinurie et néphrite pneumonique. *Medecine moderne*, 1893.
- HEIDENHAIN. — *Pflüger's Arch.*, 1874.
- HENOCH. — *Charité Annalen*, 1887, t. XII.
- HERRINGHAM. — On renal albuminaria in children. *Saint-Barth. hosp. Rep.*, 1890.
- HUTINEL. — Les maladies des enfants.
— Néphrites hémorragiques. *Journ. des prat.*, 1909.
- IAKSCH (VON). — *Deut. Med. Wochenschr.*, 1888.
- IGNATSCHEFF. — On nephritis in genuine pneumonia. Moscou, 1892.
- JEANSELME. — De l'amygdale et de l'arrière-gorge comme porte d'entrée des affections. *Rev. gén. de la Gaz. des hôp.*, 1890.
- JEANDIN. — La scepticémie pneumococcique. Thèse Lyon, 1906.
- JOLTRAIN. — Origine sanguine des pneumonies et broncho-pneumonies. Thèse Paris, 1910.
- KANNENBERG. — Sur les néphrites aiguës infectieuses. *Zeit. für klin. med.*, 1880.
- KEES. — Pneumonie neben acuter nephritis. Tübingen, 1882.
- KJELLBERG. — *Journ. of Kinderkrank.*, 1879.

- KLECKI (von). — *Arch. für experim. Pathol. und pharm.*, 1897, p. 179.
- KLEBS. — Néphrites infectieuses. *Arch. für experim. Pathol.*, 1875.
- KOLLE-KETSCH. — Bactériologie expérimentale. Genève, Atar., 1910.
- KOCH. — Unters. über die Etiol. der Wundinf. Leipzig, 1878.
- KOUBASOFF. — Perméabilité des épithéliums aux microbes. Acad. des sc., 1885.
- LACASSAGNE. — Constatation bactériologique dans les complications pulmonaires de la grippe. *Journ. méd. franç.*, 1919.
- LAFFITTE. — Néphrites et mal de Bright. Thèse Paris, 1888.
- LANDOUZY et GRIFFON. — Article : « Pneumonie. » In *Traité Gilbert et Thoinot*, Paris, 1910.
- LAPPONI. — *Raccogl. Méd.*, 1887.
- LECLERC et CADE. — Congestion pulmonaire liée à une pneumococcie à localisations multiples. *Lyon médical*, 1905.
- LECOMTE de NOÛY. — La bactériologie nouvelle. *Arch. de l'Institut prophylact.*, n° 1, 1932.
- LE GENDRE. — Les albuminuries et les néphrites des enfants. *Semaine médicale*, 1894.
- LEMIERRE. — L'ensemencement du sang pendant la vie. Thèse Paris, 1904.
- LÉOBARDY (de) et LABESSE. — La néphrite pneumococcique. *Journ. de méd. de Paris*, n° 6, févr. 1935.
- LESNÉ. — Quelques formes d'hématurie rénale chez l'enfant. *Clinique*, 1906.
- LETZRICH. — *Alleg. Méd. cent. Zeit.*, Berlin, 27 sept. 1883.
- LEUBE. — *Zeit. für klin. Med.*, 1896.
- LIPPMANN. — Le pneumocoque et les pneumococcies. *Acta medica*, 1900.
- LITTLE. — Case of acute lobar pneum. and. cronic. Bright's disease. *Lancet*, 1888.
- LITTLE et GRAUER. — *New-York Med. Journ.*, t. II, 1885, p. 688.
- LOOS. — La néphrite primitive chez l'enfant. *Jahrb. für Klin.*, 1889.
- LUBARSCH. — *Virchow's Archiv.*, vol. 124, p. 47.
- MADER. — Néphr. parenchym. ch. nach. Pneumon., Berlin, 1892.

- MAFFUCCI et TRAMBUSTI. — *Rivista Internazionale*, 1886.
- MALVOZ. — Mécanisme du passage des bactéries de la mère au fœtus. Bruxelles, 1887.
- Transmission intraplacentaire des microbes. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1888.
- MARFAN. — Pneumococcies congénitales. *Rev. d'obst. et de pédiat.*, 1895.
- MARUGO. — Sulle albuminurie pneumoniche. Genova, 1893.
- MICHELE. — Sulla frequenza della nefrite primaria e secondaria del diploc. lancéol. *Morgagni*, 1896, p. 524.
- MIRCOLI. — Ueber primäre mykot. nierenent. d. Kinder. *Centr. für Wissensch.*, 1887, p. 738.
- MOMMSEN. — Nephritis acuta als compl. des Pneumon. *Deut. Med. Wissench.*, 1879.
- MOUISSET et CHALIER. — Complications rénales de la pneumonie. *Lyon médical*, 1909.
- NETTER. — Soc. méd. des hôp. de Paris, 1889.
- Bactériologie de la grippe. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1890.
- Bactériologie des broncho-pneumonies infantiles. *Arch. de méd. expér.*, 1892.
- *Arch. de méd.*, 1886.
- Recherches sur la bactériologie des otites. *Ann. des mal. des oreilles*, 1888.
- Le pneumocoque. *Arch. de méd. expér.*, 1890.
- *Bull. de la Soc. anat.*, 1887.
- Le pneumocoque chez les sujets sains. *Bulletin médical*, 1887.
- Fréquence des affections à pneumocoques. *Soc. de biol.*, 1890.
- NEUMANN. — Über Pneum. und Pneumoniekokkus. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1890.
- NOBÉCOURT. — Néphrites et hépato-néphrites dans les pneumonies des enfants, *Progrès médical*, oct. 1927, n° 40, p. 1526.
- Les néphrites hématuriques de l'enfance. *Journ. des prat.*, 1924.

- NOBÉCOURT et MERKLEN. — L'élimination rénale dans les néphrites de l'enfance. *Arch. de méd. des enfants*, 1911.
- PALLEGOIX. — Des néphrites aiguës bénignes dites primitives chez l'enfant. Thèse Paris, 1902.
- PANSINI. — Alcuni casi di nefrite primaria acuta del dipl. Fraenkel. *Riforma medica*, 1896.
- PARROT et ROBIN. — *Arch. gén. de méd.*, 1876.
- PERRIGAULT. — De l'hérédité rénale. Thèse Paris, 1905.
- PESTRELLE. — Pneumococcies à localisations multiples. *Ibid.*, 1900.
- PIC. — Maladies du vieillard. In Collection Testut.
- PIC et BONNAMOUR. — Formes cliniques des septicémies pneumococciques. *Lyon médical*, 1907; *Arch. gén. de méd.*, 1908.
- PROCHASKA. — *Deut. Arch. für klin. Med.*, 1901, Paris, 1908.
- PUY LE BLANC. — Recherche du sang dans les urines. Thèse Paris, 1908.
- REH. — Pneumococcies pseudo-membraneuses. *Arch. de méd. des enfants*, 1917.
- RENARD. — Etude clinique des pneumococcies du nourrisson. Thèse Paris, 1920.
- RENDU. — *Semaine médicale*, 1888.
- RENDU (Robert). — L'otite purulente moyenne latérale du nourrisson. *Ann. des mal. des oreilles et du larynx*, 1923.
- RENZI (De). — Sulla complice della neph. colla pneumon. acuta. *Riv. clin.*, Napoli, 1884.
- RIBBERT. — Die pathol. anat. u. die Heilung der durch den staph. herv. *Erkrankh. Bonn.*, 1891.
- RICHARDIÈRE. — Néphrite pneumonique. *Journ. méd. interne*, 1902.
- ROGER et GAUME. — Toxicité des urines dans la pneumonie. *Rev. de méd.*, 1888.
- ROLLAND et BUC. — La septicémie à pneumocoques (forme purpurique). Soc. de pédiat., 1914.
- SALLARD. — Les amygdalites aiguës-et leurs complications. Collection Charcot-Debove.
- SCHMARINE. — La néphrite pneumococcique chez l'enfant. Thèse Paris, 1911.

- SIGOGNE. — Contribution à l'étude de la néphrite dans les angines aiguës. *Ibid.*, 1902.
- SILVESTRINI et SERTOLI. — *Riforma medica*, 1899.
- SIMMONDS. — Lésions du rein (et des oreilles) chez les enfants athrepsiques. *Deut. Arch. für klin. Med.*, vol. LVIX.
- SITTMANN. — *Deut. Archiv. für klin. Med.*, 1884.
- STRAUSS et CHAMBERLAND. — Recherches sur l'élimination rénale des microbes. *Arch. de physiol.*, 1883.
- THISTOWITSCH. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1889.
- THOST. — Pneumoniekokkus in den Nase. *Deut. Med. Wochenschr.*, 1887.
- Pneumoniekokkus in den Lungkrankheiten. *Ibid.*
- TULEY. — La néphrite chez l'enfant. *New-York Med.*, 1896.
- VASSEUR. — Les néphrites hématuriques de l'enfance. Thèse Paris, 1909.
- WAGNER. — Beitr. zur. Kent. der acut. morb. Brigh. *Arch. für klin. Med.*, 1880.
- WEICHSELBAUM. — *Med. Jahrb.*, 1886.
- *Centralbl. p. Bacteriol.*, 1887.
- Bactériologie de la grippe. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1890.
- WEILL (E.). — Précis de médecine des enfants.
- WEILL et DUFOUT. — Considération sur la grippe infantile. *Arch. de méd. des enfants*, 1922.
- WEILL, MOURIQUAND et DUFOUT. — Pneumonie et pneumococcie infantiles. Soc. méd. des hôp., Lyon, 15 févr. 1913.
- *Lyon médical*, 9 mars 1913.
- WEINBERG. — Angines à pneumocoques. Thèse Paris, 1903.
- WIDAL, LEMIERRE, GADAUD. — *Soc. méd. des hôp.*, Paris, 1903.
- WYSSOKOWITSCH. — *Zeit. für Hygiene*, 1886, p. 126.
- ZELLE. — Pneumonie rénale. Berlin, 1891.

